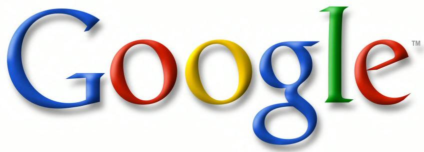
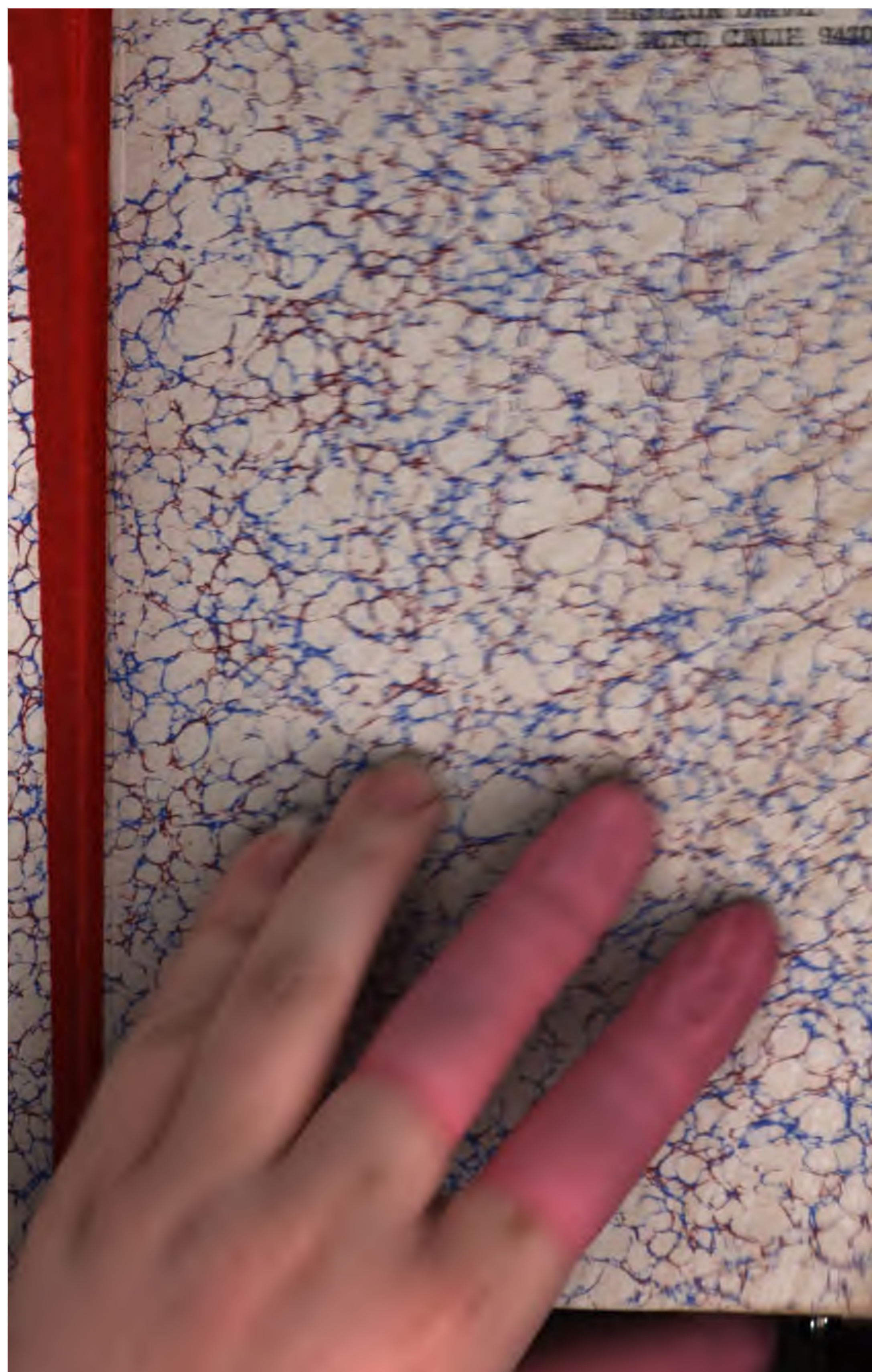





Ex-libris
Charles Atwood
Kofoid


SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885



LEÇONS

SUR LES

AUTO-INTOXICATIONS

DANS LES MALADIES

LEÇONS

SUR LES

AUTO-INTOXICATIONS

DANS LES MALADIES

PROFESSÉES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
PENDANT L'ANNÉE 1885

Par Ch. BOUCHARD , 1837-1915.

Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales
Membre de l'Académie de médecine
Médecin des hôpitaux

RECUEILLIES ET PUBLIÉES

PAR LE Dr P. LE GENDRE

Chef de clinique adjoint de la Faculté



PARIS
LIBRAIRIE F. SAVY
77, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 77

—

1887

COURS

DE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

PREMIÈRE LEÇON

(24 mars 1885)

LES GRANDS PROCESSUS PATHOGÉNIQUES.

Prépondérance de la pathogénie dans les préoccupations de la médecine contemporaine. — Les quatre grands processus pathogéniques : dystrophies élémentaires primitives ; réactions nerveuses ; troubles préalables de la nutrition ; infection. — Influence des troubles préalables de la nutrition sur la production de la plupart des maladies chroniques et de beaucoup de maladies aiguës. — Définition de la diathèse envisagée comme un tempérament morbide.

L'infection. Nature vivante de la matière contagieuse. Petit nombre des maladies pour lesquelles le parasitisme est établi avec certitude. Vraisemblance extrême de l'hypothèse d'après laquelle toute contagion serait fonction d'un organisme végétal. — Rôle du médecin en présence des doctrines microbiennes. — Abondance des microbes autour de l'homme, et rareté relative de l'infection. — Association et combinaison des processus pathogéniques. Impuissance ordinaire des réactions nerveuses à déterminer à elles seules la maladie.

Prédispositions morbides constituées par les diathèses arthritique et scrofuleuse. Opportunité morbide, courte diathèse créée par une réaction nerveuse qui vicie momentanément la nutrition et ouvre la porte à l'infection. Diathèse acquise, diathèse héréditaire. Accidents paroxystiques au cours des diathèses.

Lien entre les découvertes nouvelles et l'observation médicale traditionnelle. Le médecin a un double devoir : lutter contre les microbes, et fortifier l'organisme contre eux.

Comment le trouble de la nutrition peut produire la maladie. Intoxication de l'organisme par augmentation ou rétention de matières normales ; intoxication par production de matières anormales.

Part de l'intoxication dans le processus de l'infection. Les cinq hypothèses relatives au mode d'action des microbes pathogènes. Rôle des microbes dans la formation de certains poisons normaux dans l'organisme.

Nous vivons dans un temps où il est bon de vivre, quand on s'intéresse aux choses de la médecine.

Ce n'est pas qu'elle se renouvelle, comme on le dit volontiers, mais elle a certainement changé d'objectif.

Après s'être attachée pendant de longues années à la constatation des symptômes, à la recherche des lésions anatomiques, à l'étude de la physiologie pathologique, elle aborde la pathogénie. La préoccupation de la genèse des maladies, c'est là ce qui caractérise notre époque médicale.

Si les causes sont innombrables, vous savez que les procédés suivant lesquels elles arrivent à provoquer la maladie peuvent être ramenés à quatre types. Ces quatre grands processus pathogéniques sont : 1° les dystrophies élémentaires primitives; 2° les réactions nerveuses; 3° les troubles préalables de la nutrition; 4° l'infection.

Le premier de ces processus est le plus simple, mais il est le moins étudié, et je puis dire qu'il est presque complètement méconnu. C'est celui qui résulte de l'action vitale des cellules, quand elle est directement mise en jeu par quelque cause physique, mécanique ou chimique, depuis le coup de foudre jusqu'aux intoxications, en passant par le traumatisme. Si l'on néglige plus qu'il ne conviendrait l'étude de ce processus simple, c'est que, très souvent, il se complique d'effets locaux, vasculaires ou autres, qui sont le résultat réflexe de sollicitations nerveuses.

On connaît depuis longtemps l'importance du système nerveux comme intermédiaire dans la provocation des maladies; peut-être l'a-t-on exagérée, peut-être a-t-on accordé aux réflexes une influence pathogénique plus grande que celle qu'ils ont en réalité. Lorsqu'ils sont mis en œuvre chez un homme bien portant, ils n'arrivent que rarement à faire naître la maladie proprement dite; mais leur rôle est souvent d'amener des malaises passagers ou des troubles de la santé, pour un temps plus ou moins long, au point de réaliser la prédisposition ou l'opportunité morbide.

Vous savez que ces influences pathogéniques sont périphériques ou centrales; c'est en agissant sur les extrémités nerveuses cutanées que le froid et l'humidité interviennent comme

cause de maladie; c'est par leur action directe sur les centres nerveux que les désordres affectifs, les changements d'humeur, le surmenage intellectuel et tant d'autres perturbations psychiques arrivent souvent aussi à détériorer la santé. Ce n'est, en général, qu'une condition accessoire ou prédisposante dans le développement de la maladie, c'est rarement la cause provocatrice prochaine oü exclusive.

Les deux autres processus pathogéniques d'une importance dominante sont : les troubles préalables de la nutrition et l'infection.

Les troubles de la nutrition régissent, à mon sens, le plus grand nombre des maladies chroniques et expliquent l'apparition de beaucoup de maladies aiguës. J'avais consacré à cette étude la première année de mon enseignement, j'y suis revenu lorsque j'ai cherché à déterminer le domaine exact de la diathèse et les procédés par lesquels on peut entreprendre la cure des maladies diathésiques. Mon effort constant a été et mon rôle sera peut-être de rendre aux diathèses la part qui leur revient de droit dans les préoccupations du médecin. J'ai dû, pour cela, les dégager du nuage mystique qui les voilait et je les ai rendues physiologiquement intelligibles, quand j'ai dit que la diathèse est un trouble permanent de la nutrition qui prépare, provoque et entretient des maladies différentes comme siège, comme évolution et comme processus pathologique. C'était restituer à la diathèse sa signification traditionnelle, c'était la considérer à nouveau comme un tempérament morbide.

L'infection est le dernier des quatre processus pathogéniques. On retrouve la trace de cette notion bien loin dans le passé; mais elle n'a pris corps que dans le dernier quart de ce siècle. C'est ce qu'on appelait et c'est ce qui, maintenant surtout, mérite d'être appelé : *contagium vivum.*

L'interprétation de l'infection a provoqué les discussions les plus ardentes de notre époque. L'éclat de certaines découvertes récentes était bien fait pour fasciner et pour éblouir. Il a déchaîné, suivant les tempéraments, l'enthousiasme ou le sarcasme,

l'engouement ou l'effarement. Engouement ou effarement, ce sont là des sentiments que la science répudie. Celle-ci continuera, malgré les résistances et malgré les intempérances d'un enthousiasme exagéré, sa marche sereine et impassible vers la vérité.

A l'heure actuelle, la nature vivante de la matière contagieuse est hors de cause. Depuis que l'homme a la notion de la contagion, il s'est demandé en quoi elle pouvait consister. De toutes les hypothèses, aucune n'a été vérifiée, jusqu'au jour où il a été démontré que, dans le corps d'un individu atteint d'une maladie contagieuse, il existe des organismes végétaux inférieurs capables de s'implanter et de se multiplier dans les tissus d'un homme sain, et de déterminer chez lui une maladie semblable à la première. Voilà l'aboutissant final de tous les systèmes relatifs à la contagion.

La démonstration n'a pas été faite pour toutes les maladies contagieuses, sans doute; elle n'est même complète que pour un nombre plus limité qu'on ne le prétend. Le parasitisme est établi avec certitude pour quatre maladies de l'homme : le charbon, la morve, la tuberculose et la gangrène gazeuse; de plus, la preuve est presque faite pour la blennorrhagie et l'érysipèle.

A ces maladies de l'homme, on peut ajouter quelques septicémies expérimentales, le choléra des poules, le rouget du porc, le charbon symptomatique. C'est peu comme nombre et c'est beaucoup, si l'on réfléchit que, dans ces seuls cas où l'infection a pu être interprétée d'une façon positive, la solution a été univoque : toujours la contagion a été reconnue fonction d'un organisme végétal.

Avons-nous le droit de généraliser, et pouvons-nous dire qu'elle est toujours due au transport d'un végétal de l'individu contaminant à l'individu contaminé; que, dans tous les cas, l'infection est le résultat de l'introduction dans l'économie et de la pullulation d'un végétal parasite? — Non, d'une façon absolue; oui, si l'on se contente d'énoncer une hypothèse extrêmement probable. — Nous exceptons assurément la contagion nerveuse, celle qui résulte de l'exemple.

Pour les maladies à matière contaminante, toutes les fois qu'on a trouvé une explication de la contagion, cette explication a été celle que je viens de vous donner; aucune autre n'a été vérifiée, aucune n'est vérifiable.

Admettons donc, au moins par provision, que chaque maladie contagieuse est produite par un microbe. Attendons que la preuve positive soit fournie pour celles où le microbe n'a pas encore été démontré; nous accepterons sans étonnement l'annonce de sa découverte et sans inquiétude les retards qui pourraient être apportés à cette démonstration. Que des hommes rompus aux difficultés et aux délicatesses des recherches microbiologiques nous donnent ce complément de démonstration : c'est avec reconnaissance que nous glorifierons chacune de leurs découvertes. Le rôle du médecin n'est pas exclusivement de chercher l'agent infectieux; mais il doit compter avec lui. Dire microbe au lieu de virus ou contage, ce n'est pas remplacer un mot par un autre, c'est substituer une notion positive à l'ignorance ou à la fantaisie; c'est, du même coup, poser cette question éminemment pratique : quelles sont les conditions qui rendent possible le développement du microbe, quelles sont les conditions qui pourraient entraver sa pullulation?

Ce qui rend possible le développement de la maladie infectieuse, ce n'est pas la rencontre fortuite d'un homme et d'un microbe. Cette rencontre est constante; mais elle est généralement sans effet. Les microbes, même les plus dangereux, nous assiègent; ils sont répandus autour de nous avec cette même prodigalité que la nature met à distribuer la matière fécondante. Et cependant, la fécondation est rare. La maladie infectieuse aussi n'est qu'un accident, parce que l'agent infectieux ne trouve qu'exceptionnellement les circonstances favorables, je ne dis pas à sa pénétration, mais à son développement et à sa multiplication.

L'homme sain n'est pas hospitalier pour le microbe. Presque constamment envahi par des agents infectieux, il réagit contre eux, et dans cette lutte garde généralement le dessus, à tel point que souvent la maladie ne devient même pas apparente.

Il n'en est pas de même quand sa vitalité est amoindrie : alors ses moyens de défense diminuent. De même qu'on voit se couvrir de joncs des terrains où quelques circonstances insolites s'opposent à l'écoulement naturel des eaux, de même certains microbes peuvent envahir l'organisme humain dont la santé fléchit, quand, par le fait d'un trouble de la nutrition, la constitution chimique de l'organisme s'est modifiée.

C'est donc une modification préalable de la nutrition qui rend possible l'infection. La maladie est ainsi le résultat de deux processus différents dont l'un ne peut agir qu'à la faveur de l'autre. En effet, les processus pathogéniques sont rarement isolés; dans l'immense majorité des cas, ils sont associés et combinés.

Cette complexité, vous ne la trouvez pas seulement quand il s'agit de la contagion, mais aussi quand il s'agit des maladies les plus simples, les traumatismes par exemple. Dans ces dystrophies élémentaires primitives, où la cause s'attaque directement à certains groupes cellulaires, où les cellules sont dissociées, écrasées, coagulées, la maladie ne sera presque jamais constituée par ce désordre unique d'un groupe cellulaire; presque toujours, le traumatisme déterminera la mise en œuvre de processus pathogéniques nouveaux : l'infection et les réactions nerveuses. La désorganisation des cellules ouvre la porte aux agents infectieux et leur prépare la matière qu'ils doivent détruire. En outre, la cause vulnérante intéresse le plus souvent les éléments nerveux, et, par leur intermédiaire, provoque des réflexes; les uns se manifestent dans la partie blessée où l'irrigation sanguine, l'absorption, la nutrition vont s'opérer d'une façon anormale; les autres retentissent sur toute l'économie; le cœur se contracte plus souvent, la respiration s'accélère, l'élaboration de la matière se trouve modifiée dans toutes les cellules du corps, l'urée et l'acide carbonique se produisent en plus grande quantité. La réaction nerveuse n'a donc pas ajouté seulement quelques traits particuliers aux manifestations locales, elle a associé tout l'organisme au travail qui s'opère dans la partie lésée.

De même les réactions nerveuses empruntent presque toujours le concours d'un autre processus pathogénique. Toute excitation nerveuse, le froid, le choc moral ou traumatique, peuvent produire la syncope, l'épistaxis, la diarrhée, la polyurie : ce ne sont pas là des maladies; la maladie réelle, quand elle est provoquée par réaction nerveuse, suppose — sauf les cas où l'intensité de la stimulation est excessive et ceux où le système nerveux est anormalement excitable — suppose, dis-je, une détérioration préalable de l'organisme.

Chez qui un coup de froid détermine-t-il un coryza ou une bronchite? Chez tout le monde, me direz-vous. — Soit, mais surtout chez ceux dont la santé est altérée habituellement ou actuellement, chez les diathésiques surtout, arthritiques ou scrofuleux. Et vous verrez cette réaction nerveuse passagère produire chez eux des effets durables : le coryza est tenace, les bronchites sont opiniâtres. La maladie arrivera bien à l'occasion d'une réaction nerveuse; mais c'est la détérioration préalable de l'organisme qui facilitera son explosion et qui, souvent, la rendra persistante et chronique. Chez l'homme non diathésique, momentanément affaibli ou indisposé, la maladie résultant de la stimulation nerveuse ne sera pas moins préparée par un trouble de la nutrition, mais ce trouble n'est que transitoire : c'est l'opportunité morbide, courte diathèse des auteurs du siècle dernier. Les hommes fatigués par des excès de travail ou de plaisir, soumis à des circonstances déprimantes, sont frappés de véritables accidents morbides à l'occasion d'excitations nerveuses insignifiantes, qui n'auraient rien produit chez des hommes parfaitement sains.

Bien souvent, la maladie provoquée par un réflexe nerveux, même la maladie *a frigore*, est une maladie infectieuse. Et nous n'avons pas seulement, dans ce cas particulier, un nouvel exemple de l'association de deux processus pathogéniques différents; nous y trouvons l'adjonction d'un troisième facteur. En effet, la réaction nerveuse ne saurait créer l'infection : elle ne peut agir qu'en rendant cette infection possible, qu'en amoindrissant les défenses que l'organisme sain oppose naturellement

aux microbes, qu'en modifiant la nutrition au point de constituer un milieu chimique favorable à la culture des organismes végétaux. La réaction nerveuse amène le trouble passager de la nutrition; celui-ci, à son tour, ouvre la porte à l'infection toujours imminente, à des germes toujours présents, qui ont sans doute à remplir dans la nature un autre rôle, mais qui, destinés à détruire la matière morte, sont capables aussi de détériorer la matière vivante quand ils la trouvent préparée. C'est peut-être là l'histoire pathogénique de l'angine, de la pneumonie, du rhumatisme.

Si la réaction nerveuse, en viciant momentanément la nutrition, peut produire l'opportunité morbide, elle peut aussi modifier la nutrition d'une façon durable et engendrer la diathèse : ce sera la diathèse acquise. Mais la diathèse acquise une fois constituée peut être transmissible héréditairement. Et si vous remontez à son étiologie, soit chez l'individu, soit chez ses ascendants, vous reconnaîtrez facilement qu'elle a eu pour origine la mise en jeu anormale des réactions nerveuses. Qu'une mauvaise hygiène alimentaire, le froid et l'humidité, la privation d'air et de lumière rendent un enfant scrofuleux, et que la permanence des mêmes causes entretienne chez lui ce trouble nutritif que nous désignons sous le nom de diathèse scrofuleuse; ou qu'un jeune homme, par des écarts hygiéniques, par les abus de table, par les veilles incessantes, par les excès génitaux, par les secousses nerveuses qui peuvent être la conséquence de tout dérèglement de l'esprit, comme aussi de tout surmenage cérébral, réalise cet autre trouble nutritif que nous désignons sous le nom d'arthritisme : chez tous deux, chaque cellule aura une nutrition vicieuse et pourra engendrer des cellules qui conserveront le même type nutritif. Et parmi ces cellules, les éléments générateurs, ovule ou spermatozoïde, à leur tour, donneront naissance aux cellules d'un être nouveau dont l'activité nutritive sera semblable à celle de l'individu qui l'a engendré.

La diathèse acquise est devenue héréditaire : elle ne reconnaît pas pour cause chez les descendants le vice de leurs réac-

tions nerveuses; et chez eux, pourtant, l'état diathésique provient réellement des perturbations nerveuses subies par leurs ascendants. Il est certaines familles historiques, dont on connaît même la généalogie pathologique, où la réalité de ces origines morbides peut être vérifiée.

Le trouble nutritif diathésique est plus qu'une imminence morbide, c'est la maladie en puissance. Mais comment cette maladie va-t-elle éclater? C'est, en général, à l'occasion d'une cause extérieure qui provoquera les réactions nerveuses : encore un exemple de l'association nécessaire de plusieurs processus pathogéniques. Voici un arthritique ; comment sera-t-il pris d'un accès de goutte? Très souvent après un refroidissement, une secousse morale, un traumatisme. La maladie ainsi provoquée au cours de la diathèse est un épisode, un accident paroxystique; mais cet accident, cet épisode peut apparaître spontanément comme conséquence de l'excès du vice nutritif qui, le plus souvent, reconnaît pour cause déterminante la réaction nerveuse. Certaines personnes s'obstinent à ne pas faire cette distinction, à ne voir dans la goutte que l'accès goutteux; si bien que la goutte ne serait pas une maladie, mais une succession de maladies indépendantes. Or ce qui explique et relie les accès, c'est précisément cet état diathésique que je considère comme résultant d'un ralentissement de la nutrition. L'accès de goutte, au contraire, qui est l'accident paroxystique au cours de la diathèse, est caractérisé par une accélération de la nutrition, comme je l'ai dit depuis longtemps, et comme on le répète aujourd'hui à titre de nouveauté : c'est l'effort curateur qui rétablit l'équilibre troublé.

Si la secousse nerveuse est capable de provoquer ainsi un accès de goutte chez un arthritique, jamais elle ne le fera naître chez un individu dont la nutrition n'est pas ralentie. Le trouble nutritif qui rend possible l'action pathogène des réactions nerveuses favorise aussi le parasitisme. N'est-ce pas chez les arthritiques que vous voyez se développer de préférence le pityriasis versicolor? N'est-ce pas chez les scrofuleux que vous voyez se répéter l'érysipèle avec une fréquence vraiment désespérante?

J'ai multiplié assez ces exemples pour pouvoir dire que, sans altération préalable de la nutrition, l'homme est à l'abri de l'infection. J'en excepte la syphilis, contre laquelle il paraît sans défense. C'est parce que plusieurs conditions pathogéniques sont nécessaires pour qu'une maladie puisse se produire, que nous résistons généralement aux influences nocives. Les causes de maladies sont innombrables; mais, pour nous atteindre et pour nous vaincre, il est nécessaire qu'elles s'associent. Sans cette nécessité elles auraient sans doute anéanti l'espèce humaine.

Ainsi, à ne tenir compte que des maladies infectieuses, j'avais raison, vous le voyez, en vous disant tout à l'heure que le médecin ne doit pas s'absorber uniquement dans la recherche du microbe. Il doit se préoccuper de l'agent infectieux; mais il doit garder aussi une grande partie de sa sollicitude pour l'étude et la recherche des circonstances qui désarment l'organisme contre l'invasion de cet agent.

Quand le médecin sera en possession de cette double notion que beaucoup de maladies sont produites par des microbes, mais que ceux-ci ne peuvent agir qu'à la faveur d'une détérioration de la santé résultant de processus pathogéniques divers, il reconnaîtra que les découvertes nouvelles n'ont rien de subversif, que les enseignements de l'ancienne observation médicale ne sont pas compromis; il comprendra que son rôle est encore aujourd'hui ce qu'il était il y a vingt ans, et que, tout en cherchant les moyens de lutter contre les microbes, il doit et il devra toujours soutenir les forces de l'organisme et mettre la place en bon état de défense, s'inspirant constamment de cette vérité : avant toute maladie, il y a un trouble de la vie, car la nutrition, c'est la vie.

Que peut amener ce trouble, première étape à franchir avant de devenir malade? Il peut amener une modification dans la production ou dans la distribution des forces que dégagent certaines élaborations de la matière par l'organisme vivant; il peut modifier cette matière elle-même, l'augmenter ou la diminuer en conservant la proportion normale, ou en amenant la dispro-

portion de ses éléments constitutifs; il peut enfin faire apparaître des matières anormales, par le fait d'une perversion des métamorphoses nutritives. De l'augmentation absolue de matières normales, ou de la production de matières anormales, peut naître l'intoxication.

Les substances les plus essentielles à la constitution du corps peuvent devenir nuisibles, quand elles s'accumulent. Si la soustraction de l'eau est dangereuse, sa surabondance ne l'est pas moins : elle change les conditions de l'osmose, elle gonfle les cellules et leur enlève leur matière dialysable; elle trouble ainsi leur constitution chimique et amoindrit ou pervertit leur fonctionnement.

Les matières minérales également peuvent, par leur surabondance, déterminer des accidents véritablement toxiques, les sels de potasse surtout.

Le produit excrémentitiel le plus important, l'acide carbonique, ne saurait être retenu pendant quelques minutes dans l'organisme sans que la mort en soit la conséquence. Les acides biliaires aussi, s'ils ne trouvent pas un libre écoulement vers l'extérieur, produisent un empoisonnement mortel. Tous les ferments solubles élaborés par certaines glandes peuvent avoir une action vénéneuse, soit locale, soit générale. On trouve même dans quelques sécrétions, dans la salive par exemple, des produits éminemment toxiques et qui ne sont pas des ferments. Cette toxicité n'est due que pour une part aux alcaloïdes. Quelque opinion que l'on se fasse sur l'origine des alcaloïdes, il est certain qu'on en rencontre dans les tissus normaux, et il est possible qu'ils soient un des résultats de la désassimilation des cellules animales; mais il n'est pas démontré que ces alcaloïdes des tissus normaux soient toxiques. Il n'en est pas de même des alcaloïdes de certains produits de sécrétion, des urines en particulier.

Sans qu'il soit besoin de multiplier ces exemples, vous comprenez que l'augmentation de substances normales, par formation exagérée ou par rétention, puisse provoquer toute une série d'accidents toxiques, dont quelques-uns sont déjà dénom-

més : tels que l'asphyxie, l'urémie, l'uricémie, la cholémie, la glycémie.

La perversion de la nutrition fait naître des substances nouvelles qui peuvent être toxiques. Il se forme souvent dans l'organisme des peptones qui n'ont pas leur origine dans le tube digestif, mais qui sont nuisibles en ce sens que, étant dialysables, elles s'échappent par les urines et amènent ainsi une spoliation anormale de l'organisme. Il se produit aussi des albumines anormales qui, en s'échappant par les reins, semblent capables de vicier la nutrition des épithéliums rénaux, et de produire certaines néphrites.

La maladie fait aussi apparaître des matières colorantes anormales ou des substances transformables en matières colorantes, au nombre desquelles se trouvent celles qui, dans les urines, prennent une coloration rouge sous l'influence du perchlorure de fer. Je vous citerai encore la leucine, la tyrosine et tous les produits excrémentitiels imparfaits qui résultent d'une élaboration insuffisante du foie, et beaucoup d'autres substances toxiques dont je ne connais ni e nom ni la constitution, mais dont je vous démontrerai physiologiquement la présence dans des urines morbides. Toutes ces matières sont capables de produire des intoxications, parmi lesquelles nous citerons l'éclampsie, l'acholie, le coma diabétique et bien d'autres états graves, comme aussi de nombreuses indispositions.

Si l'intoxication est l'un des accidents possibles des troubles de la nutrition, voyons ce que peut faire l'infection. On a imaginé beaucoup d'hypothèses touchant le mode d'action des microbes. Mais, si l'anatomie de ces agents nocifs n'est guère avancée, leur physiologie l'est encore moins. On a supposé qu'ils pouvaient agir de cinq façons différentes.

On leur a prêté un rôle mécanique, supposant qu'ils devaient faire obstruction dans les vaisseaux, et plus particulièrement dans ceux du poumon et du rein. Le fait est parfaitement démontré pour le charbon et pour la septicémie de Charrin; mais les microbes qui habitent le sang sont rares, presque exceptionnels.

On a admis encore qu'ils pouvaient provoquer des actions traumatiques, éroder, perforer les cellules : c'est l'hypothèse que j'ai invoquée quand j'ai constitué le groupe des néphrites infectieuses. On trouve en effet des microbes dans l'organisme, dans les urines, et l'on constate la lésion de l'épithélium rénal. Il est donc admissible qu'ils ont franchi cette barrière épithéliale et qu'ils ont pu concourir à sa détérioration. Mais ce n'est là qu'une vraisemblance. L'histoire du choléra des poules nous prouve qu'ils s'attaquent à la fibre musculaire ; dans certains catarrhes de la vessie et du vagin, ils pénètrent en grand nombre les cellules épithéliales ; j'ai démontré que, dans la blennorrhagie, le micrococcus de Neisser habite essentiellement le protoplasma des cellules pavimenteuses de l'urèthre ou de la conjonctive, et que les leucocytes sont pour lui un habitat accessoire ou secondaire.

On a dit aussi que les microbes amènent la mort par les lésions anatomiques qu'ils déterminent. Assurément, il en est parmi eux qui produisent l'œdème, l'hémorrhagie, la suppuration, l'emphysème, la gangrène. Mais dire qu'ils agissent parce qu'ils produisent ces effets, c'est résoudre le problème en admettant comme démontré ce qui est en discussion ; l'important, ce serait de savoir par quel procédé ils déterminent de telles lésions locales.

On a émis cette quatrième hypothèse que le microbe, pour sa nutrition, consommait quelque chose d'utile, dont la soustraction serait préjudiciable à l'organisme. On a cité à l'appui de cette manière de voir l'exemple du charbon, dont la bactéridie aérobie s'emparerait de l'oxygène au détriment des globules sanguins. Cette hypothèse ingénieuse n'a même pas reçu un commencement de démonstration.

Enfin, les agents infectieux produiraient quelque chose de nuisible, élaboreraient des substances toxiques. Là, au moins, et là seulement, nous trouvons un commencement de preuve. On connaît, en effet, bon nombre de corps produits par la vie des microbes. On a étudié, dans les fermentations qu'ils effectuent *in vitro*, l'acide carbonique, le gaz des marais et même l'hydro-

gène, l'acide sulfhydrique, l'ammoniaque, les ammoniaques composées, les acides gras volatils, des alcaloïdes multiples dont la toxicité a été démontrée expérimentalement, l'indol, le phénol, le scatol, etc., tout ce qu'il faut pour empoisonner, car ces corps sont toxiques. Ils fabriquent de plus des ferments solubles qui, sans doute, jouent un rôle dans la production des lésions locales en digérant, en quelque sorte, les cellules vivantes. Il est donc certain que l'intoxication intervient pour une part dans l'action nocive des microbes; il est probable que tel est leur rôle prédominant.

Ce n'est pas seulement dans les maladies infectieuses que nous avons à compter avec l'intoxication produite par eux, c'est même à l'état normal. En effet, l'homme, dans les conditions de la vie physiologique, est habité, dans une étendue considérable de son tube digestif, par des végétaux inférieurs. Je vous ai fait voir autrefois la toxicité des matières intestinales ; elle est due, pour une part, aux produits vénéneux élaborés par ces microbes. Une partie de ces produits est absorbée; la maladie peut s'opposer à leur élimination, et il en résulte un empoisonnement. La fermentation intestinale augmentant anormalement, la masse des matières toxiques peut devenir telle que son absorption produise l'intoxication, malgré l'intégrité de l'émonctoire rénal : c'est à cette cause que semblent devoir être rapportés bien des accidents dyspeptiques.

Ainsi, à l'état normal comme à l'état pathologique, l'organisme est un réceptacle et un laboratoire de poisons.

L'objet des leçons qui suivent sera de rechércher quelle part revient aux auto-intoxications dans la production des maladies et des accidents morbides.

DEUXIÈME LEÇON

(26 mars 1885)

PRODUCTION ET ÉLIMINATION DE POISONS PAR L'ORGANISME

L'organisme normal recèle et fabrique des poisons. — Menace constante d'auto-intoxication. Ressources dont dispose l'organisme pour y échapper.
Origines des poisons dans l'organisme normal : l'alimentation, surtout les matières minérales; les sécrétions (salive, bile); la digestion et les putréfactions intestinales; la désassimilation des tissus. Le sang est l'aboutissant de tous les poisons.
Démonstration de la présence de poisons dans le sang. La démonstration directe est encore incomplète. — Démonstration indirecte : on trouve dans les urines, en nature ou modifiés, les mêmes poisons que dans le tube digestif et dans les tissus; ils ont donc dû traverser le sang.
Explications proposées pour expliquer l'innocuité des poisons du tube digestif. Destruction ou modification par dialyse à travers la muqueuse intestinale, les épithéliums et la paroi des capillaires (Stich). — Hypothèse relative au rôle des globules blancs. — Rôle protecteur du foie qui arrêterait au passage les poisons alcaloïdiques venus de l'intestin (Heeger) et les détruirait. Expériences de Schiff.
Rôle des appareils d'émonction dans l'expulsion des poisons.
Émonction intestinale : diarrhée putride des anatomistes, diarrhées salutaires. Illusions relatives à la diarrhée dite supplémentaire de l'émonction rénale. Emonction cutanée : élimination d'eau; des sudations contre l'intoxication par les venins. — Élimination des acides gras volatils : odeurs de la peau quand la nutrition est viciée. — Causes de la mort des animaux soumis au vernissage.
Émonction pulmonaire, acide carbonique, eau, acides gras volatils; fétidité de l'haleine chez les constipés et les hypochondriaques.
Émonction rénale : son importance prépondérante. Le rein peut éliminer tous les produits toxiques, sauf les gaz. Toxicité de l'urine; danger de l'oligurie; polyurie critique au déclin des fièvres.

J'ai dit que l'organisme est, à l'état normal, comme à l'état pathologique, un réceptacle et un laboratoire de poisons. Parmi ceux-ci, les uns sont formés par l'organisme lui-même; les autres, par des microbes, végétaux inférieurs, qui sont ou bien les commensaux, les habitants naturels du tube digestif, ou

bien des parasites d'occasion, morbigènes. Ainsi l'homme est constamment sous une menace d'empoisonnement; il travaille à chaque instant à sa propre destruction; il fait d'incessantes tentatives de suicide par intoxication. Et cependant cette intoxication ne se réalise pas, car l'organisme possède des ressources multiples pour échapper à l'intoxication toujours menaçante. Il se décharge de ses substances toxiques dans un réservoir particulier, d'où elles s'écoulent ensuite au dehors; et, en outre, le sang soustrait sans cesse aux organes les poisons à mesure qu'ils s'y forment.

J'ai montré dans la première leçon combien sont nombreuses les substances toxiques contenues dans l'organisme. Au premier rang se placent les substances minérales introduites avec nos aliments; — puis viennent des produits de sécrétion physiologiques : la salive, la bile; — les produits de la digestion, puisque, en même temps qu'elle transforme les substances albuminoïdes en peptones, elle donne naissance à des poisons alcaloïdiques; — enfin les substances toxiques résultant des putréfactions intestinales. Sans doute les selles éliminent la plus grande partie de ces poisons qui sont expulsés avec elles; mais pourtant, pendant le cheminement lent du contenu intestinal, la muqueuse en absorbe une certaine part.

On trouve dans l'intimité de nos tissus d'autres poisons qui sont le résultat de la vie des cellules; ils passent dans les sucs extra-cellulaires, où les puisent les voies lymphatiques et sanguines.

C'est donc au sang qu'aboutissent tous les poisons, la totalité de ceux que fabriquent les tissus, une partie de ceux qui sont formés dans le tube digestif.

On ne conçoit pas théoriquement que les choses puissent être autrement. Mais, si évidente que paraisse cette vue de l'esprit, il faut la démontrer.

La démonstration directe n'a pu être réalisée que d'une manière très incomplète.

Après la ligature du côlon, Planer a trouvé de l'hydrogène sulfuré dans le sang de la veine porte. Carter y a vu de l'indigo

chez des animaux soumis à des perturbations intestinales. J'ai vu, comme A. Gautier, des alcaloïdes, non seulement dans les tissus (1), mais dans le sang. C'est là un commencement de démonstration directe, objective; mais ce n'est encore que la vraisemblance, ce n'est pas la certitude.

La démonstration indirecte sera donnée si l'on constate dans les produits d'excrétion ces poisons qu'on a trouvés dans les tissus et dans le tube digestif; et, s'il est prouvé que ces poisons sont éliminés par des organes dans lesquels ils ne sont pas fabriqués, la conclusion logique sera que le sang est l'intermédiaire nécessaire entre le lieu de formation de ces poisons et leur lieu d'élimination.

Or les poisons qui existent dans les tissus et dans le tube digestif se trouvent aussi dans les urines soit en nature, soit modifiés par des oxydations, soit conjugués à des radicaux azotés ou sulfurés : l'acide oxalique à l'état d'acide oxalurique; l'acide phénique à l'état d'acide phénique sulfo-conjugué ou

---

(1) Le 4 décembre 1884, on extrait par le chloroforme les alcaloïdes de 50^{cc} de muscles de bœuf.

Ces alcaloïdes, solubles dans le chloroforme, présentent des réactions nettes par les réactifs suivants : solution de Tanret, réactif iodo-ioduré, phospho-molybdate de soude, tannin.

— 3 septembre 1884. Un lapin sain est mis à mort, puis découpé en morceaux; il pèse ainsi dépecé, sans les viscères abdominaux, 1012^{gr}. On le fait digérer dans deux litres d'alcool absolu additionné d'eau acidulée avec de l'acide sulfurique, et cela pendant deux jours. On recueille l'alcool que l'on filtre et on le réunit à l'alcool qui imbibait les muscles de l'animal, et que l'on a obtenu par pression. On a ainsi 1896^{cc}.

On les évapore à 40°. Puis l'alcool réduit d'un tiers est évaporé à 80° (on en perd par accident un tiers).

Dans le résidu aqueux, on a toutes les réactions habituelles des alcaloïdes. Les précipités obtenus sont abondants avec les réactifs suivants : Tanret, iodo-ioduré, phospho-molybdate de soude, ferricyanure, iodure double de potassium et cadmium.

Ce résidu alcalinisé par la soude est battu avec l'éther. On décante l'éther qui, additionné d'un peu d'eau aiguisée de HCl, est distillé. Le résidu est l'extrait éthéré. Il précipite modérément par le réactif iodo-ioduré et par le phospho-molybdate de soude.

phényl-sulfureux; des corps de la série aromatique, indol, scatol, crésol; de l'acide butyrique comme dans l'estomac; de l'acide lactique comme dans l'estomac et la première partie de l'intestin, de l'acide formique comme dans l'intestin; de l'acide acétique, comme il s'en forme, sous certaines influences pathologiques, une masse considérable dans tout le tube digestif.

On trouve encore dans les urines des alcaloïdes : les uns s'y montrent modifiés comme la quinine, les autres en nature et sans modifications préalables. Parmi ces alcaloïdes, les uns sont solubles dans le chloroforme, d'autres insolubles dans ce corps, mais solubles dans l'éther : les uns et les autres se retrouvent dans l'urine avec les mêmes caractères que dans l'intestin.

Rien dans la physiologie n'autorisant à considérer tous ces corps comme des produits élaborés par le rein, c'est donc le sang qui les y a conduits.

Un des premiers auteurs qui se soient occupés expérimentalement de ces intoxications, Stich, pensait que les poisons du tube digestif doivent être neutralisés, se détruire, ou subir des modifications qui les dépouillent de leur toxicité par suite de leur passage à travers la membrane absorbante de l'intestin jouant le rôle de dialyseur, à travers les cellules épithéliales et la paroi des capillaires. Il s'émerveille de voir tant de poisons dans le tube digestif et si peu d'accidents toxiques, et, constatant que les poisons du tube digestif sont inoffensifs pour l'animal qui les a fabriqués, tandis que ces mêmes poisons deviennent nuisibles à un animal d'une autre espèce à qui on les introduit dans le rectum ou l'estomac, il est amené à penser que chaque espèce animale a le pouvoir de détruire elle-même les substances toxiques qu'elle fabrique.

C'est là une vue de l'esprit que rien ne démontre.

D'après Hoffmeister, les globules blancs auraient un rôle dans la transformation des peptones en albumine, puisqu'on ne retrouve plus aux émonctoires les peptones qu'on a injectées dans le sang. On pourrait peut-être appliquer cette hypothèse d'Hoffmeister à la destruction des poisons et dire que les sub-

stances toxiques venues du tube digestif sont neutralisées dans le sang par les globules blancs.

Pour expliquer l'innocuité des poisons du tube digestif, on a encore invoqué l'action protectrice du foie. Cet organe arrête, on le sait, certaines parties de nos aliments; il empêche le passage du sucre de raisin, emmagasine la glycose sous forme de glycogène. Il exerce aussi un rôle de protection en arrêtant les substances alcaloïdiques. Heeger a injecté dans la veine porte du sang contenant des alcaloïdes (nicotine, strychnine, morphine, quinine). Le sang examiné au delà du foie en contient moins; les substances injectées ont diminué du quart ou de la moitié. Peut-être le foie agit-il de même vis-à-vis de tous les poisons de l'organisme et en dépouille-t-il le sang qui les lui apporte.

Schiff a repris la question. Il opère avec la nicotine. La même dose de cette substance qui, introduite dans une veine périphérique, tue un animal, ne tue pas un autre animal du même poids, si on l'injecte dans une branche de la veine porte.

Schiff introduit une dose de nicotine dans le tube digestif d'un animal non mutilé, qui ne s'en trouve pas intoxiqué. La même dose intoxique l'animal si on lui a lié la veine porte; car alors la substance toxique arrive à la circulation générale par les veines portes accessoires, sans avoir passé par le foie qui l'aurait arrêtée.

Du foie frais est trituré avec de la nicotine, l'infusion de ce magma est injectée à un animal et ne le tue pas. La même dose de nicotine, broyée avec un même poids de tissu rénal ou musculaire, le tue. Le foie ne se contente donc pas d'arrêter les poisons, il les détruit.

Ces faits ont été vérifiés expérimentalement dans mon laboratoire par M. G. H. Roger, qui, dans cette question de la protection de l'organisme par le foie, a ajouté à nos connaissances bien des faits nouveaux que j'aurai l'occasion de vous signaler.

Mais les alcaloïdes ne sont pas les plus toxiques des substances de l'organisme. L'explication valable pour eux ne le

serait pas pour toutes; il faut y joindre cette autre notion, que l'homme échappe à l'intoxication par l'émonction intestinale, cutanée, pulmonaire et rénale.

Le rôle de l'émonctoire intestinal dans l'élimination de certaines substances toxiques est attesté par les selles souvent fétides des personnes qui fréquentent les amphithéâtres d'autopsie; cette fétidité rappelle l'odeur putride des émanations cadavériques. Toutefois cette émonction est défectueuse; car, si la plus grande partie des produits toxiques est expulsée ainsi, une partie est résorbée; il y a un cercle vicieux pour certaines molécules de poisons.

On trouve dans l'intestin des substances toxiques résultant de la désassimilation de la matière : acides taurocholique et glycocholique ou leurs dérivés, les acides choloïdique et cholalique, dyslysine, corps fabriqués par le foie, puis transformés dans l'intestin. On y rencontre des sels minéraux sécrétés par la bile ou les glandes intestinales elles-mêmes.

L'intestin contient aussi des gaz qui n'y sont pas tous formés; il est des individus chez lesquels se développe en un temps très court un tympanisme excessif; en pareil cas, certains gaz sont probablement sécrétés par le tube digestif. Je ne sais quels ils sont, ni s'ils sont analogues à ceux que font naître les fermentations. On trouve des hydrocarbures, à coup sûr, de l'azote probablement, peut-être de l'acide carbonique et même de l'oxygène, puisque certains microbes aérobies vivent dans l'intestin. Dans quelle mesure ces gaz sont-ils toxiques? Il est difficile de répondre à cette question; ceux qui produisent la tympanite hystérique ne semblent pas l'être.

De ces notions découlent quelques applications à la pathologie. Il y a des diarrhées salutaires, a-t-on dit depuis longtemps. Des personnes, qui avaient vécu pendant des années avec la diarrhée en conservant les apparences d'une santé parfaite, ont vu disparaître en même temps leur diarrhée et la santé. On peut puiser dans ces faits un encouragement à provoquer la diarrhée en certains cas, sans cependant concevoir d'espérances exagérées au sujet d'une diarrhée supplémen-

taire pouvant compenser l'insuffisance d'un autre émonctoire. On a parlé de l'intestin vicariant le rein par une pluie séreuse. Je ne crois guère, pour ma part, aux fonctions vicariantes, pas plus pour la peau que pour l'intestin. En faisant fonctionner plus activement les sécrétions cutanée et intestinale, on soustrait bien de l'eau à l'organisme, mais non ce qui doit être éliminé en dissolution dans l'eau. Il y a une certaine quantité de matière qui est entraînée pour une quantité déterminée d'eau, suivant l'émonctoire par lequel l'eau s'élimine. Si, par exemple, il y a dans le sang $0^{gr},15$ d'urée pour 1000 grammes d'eau, l'urine emporte 15 grammes d'urée pour 1000. La sueur n'en emportera que $0^{gr},15$ pour 1000, exactement la proportion qui se trouve, non dans le sang, mais dans le plasma sanguin. Donc 1 kilogramme d'eau qui, par la voie rénale, aurait emporté 15 grammes d'urée, n'en emporte que 30 centigrammes par la peau et l'intestin. Un émonctoire ne peut en vicarier un autre.

Par la peau s'éliminent de l'eau, des sels en petite quantité, de l'acide carbonique, quelques acides gras volatils. Les sueurs copieuses peuvent être utiles dans certaines intoxications, par les venins par exemple, non parce qu'elles éliminent les venins eux-mêmes, mais probablement parce qu'elles expulsent de l'organisme les produits anormaux qu'il a fabriqués sous l'influence des venins.

Dans beaucoup d'intoxications putrides, chez des individus porteurs de cloaques profonds, l'odeur de la peau rappelle celle de leur suppuration. Ce qui peut faire comprendre le rôle utile des sueurs dans la curation des états morbides, c'est l'odeur que prend la peau sous l'influence de certains troubles de la nutrition. Chez les hypochondriaques, les aliénés vivant dans une inaction absolue, avec des idées tristes et une alimentation défectueuse, des acides gras sont éliminés plus abondamment par la peau. De là l'odeur spéciale aux lieux habités par les hommes soumis à ce genre de vie, les odeurs des asiles, des prisons, des casernes, odeurs qui diffèrent les unes des autres. Quand la nutrition est viciée sous des influences dépressives,

agissant par l'intermédiaire du système nerveux, nous pouvons en être avertis par l'odorat.

Il existe une démonstration expérimentale du rôle que joue l'émonctoire cutané dans l'élimination des substances toxiques. On sait que le vernissage des animaux produit un abaissement thermique excessif. Ce fait est-il le résultat du défaut de respiration cutanée? C'est peu probable. De l'action du vernissage sur les terminaisons nerveuses? Mais cette action réflexe est bien moindre que la faradisation, l'application du froid ou du chaud; d'ailleurs, ce que déterminent ces irritations des téguments, c'est l'albuminurie, mais non l'hématurie, les convulsions, l'hypothermie. Ce qui est spécial au vernissage, c'est peut-être la rétention des substances toxiques que la peau doit éliminer.

Par les poumons s'éliminent l'acide carbonique (1100 grammes par 24 heures), de l'eau, de l'ammoniaque quelquefois, souvent des acides gras volatils qui expliquent la fétidité de l'haleine chez les personnes atteintes de constipation, chez les hypochondriaques, et qui sont le résultat d'une nutrition viciée ou d'une destruction incomplète de la matière.

Par le poumon s'éliminent encore des substances toxiques à peine connues sur lesquelles Du Boys-Reymond a attiré l'attention, surtout des poisons volatils, accidentellement introduits dans les voies digestives (alcools, éthers, chloroforme, asa fœtida.

Mais, de tous les organes d'émonction, le plus important est le rein).

On ne peut lui adresser, comme à l'intestin, le reproche d'être un émonctoire défectueux, capable de résorber une partie des produits qu'il élimine. L'absorption ne se fait pas dans les voies urinaires, du moins dans les conditions normales. S'il se produit une chute de l'épithélium, l'intoxication, il est vrai, se montre : elle est alors complexe, résultant non seulement de la résorption des substances que doit éliminer normalement le rein, mais de substances toxiques que la décomposition de l'urine fabrique dans les voies urinaires sous l'influence des ferments qui s'y trouvent.

Qu'élimine donc le rein? Tout, sauf les matières gazeuses : en première ligne, l'eau; puis les deux tiers, au moins, des matières solides, surtout les matières minérales, dont vous ne tarderez pas à reconnaître le pouvoir éminemment toxique, beaucoup de matières azotées (urée, matières colorantes et odorantes). Assurément toutes ces substances ne sont pas toxiques, mais beaucoup d'entre elles le sont.

Ce qui est certain, c'est que l'urine, prise dans son ensemble, est toxique. On a toujours regardé l'oligurie comme fâcheuse; au contraire, au déclin des fièvres, la polyurie critique est presque toujours utile, parce qu'elle expulse les matières toxiques fabriquées par l'économie pendant la maladie. Il peut résulter des troubles fâcheux de l'imperméabilité relative du rein pour certaines substances.

TROISIÈME LEÇON

(28 mars 1885)

PRÉLIMINAIRES A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TOXICITÉ DES PRODUITS D'ÉMONCTION.

Nécessité de démontrer expérimentalement que la rétention des matières excrémentitielles peut causer l'intoxication. — Inconvénients que présentent pour cette démonstration les émonctoires pulmonaire, intestinal, cutané. — Choix de la sécrétion urinaire pour la recherche de la toxicité des produits d'émonction.

Comparaison des divers procédés dont dispose l'expérimentateur pour introduire dans l'organisme les matières dont il veut étudier la toxicité. — Inconvénients de l'introduction par le tube digestif et de l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané. — Avantages de l'injection intra-veineuse. Son innocuité. Sa facilité. Rigueur des résultats obtenus.

Étude de l'action propre aux liquides employés pour servir d'excipients aux matières toxiques injectées : eau, alcool, glycérine.

Il existe, avons-nous dit, dans l'organisme une tendance incessante à une toxémie par accumulation à laquelle il échappe par divers moyens : grâce au rôle du foie qui forme une barrière active pour les poisons venus du tube digestif, mais insuffisante pour ceux qui sont formés dans les tissus; grâce surtout à la sauvegarde qui est constituée par les appareils d'émonction.

Pour que l'intoxication soit évitée, il faut que les cinq appareils d'émonction soient en état d'intégrité anatomique et fonctionnelle, que le sang, l'appareil circulatoire, le système nerveux fonctionnent normalement. Toute entrave au jeu de ces parties peut réaliser l'intoxication.

Il semble du moins que cela doive être; mais le vraisemblable peut ne pas être réel; présomption n'est pas démonstration.

Si je dis que la mort résulte presque toujours d'une intoxica-

tion, parce que, dans presque toutes les maladies, c'est l'asphyxie qui met un terme à tous les actes vitaux et que l'asphyxie est une intoxication, j'ai l'air de formuler un syllogisme inattaquable. Ce n'est là pourtant qu'un sophisme : car l'asphyxie est chose complexe, et, si l'intoxication par l'excès d'acide carbonique est un de ses facteurs, le défaut d'oxygène en est un autre.

Il n'est donc idée si vraisemblable qu'elle n'exige une démonstration.

Nous devons par conséquent prouver que la rétention des matières destinées à être éliminées par les émonctoires est capable de produire l'intoxication, aux doses où ces matières sont fabriquées dans l'organisme normal.

Le problème à résoudre est de chercher la mesure de l'activité des substances toxiques qui s'éliminent en vingt-quatre heures par tous les émonctoires réunis, — ce qui revient à déterminer quelle est, dans un temps donné, la quantité de poison capable d'intoxiquer un poids déterminé de matière vivante.

Nous ne pouvons nous adresser pour résoudre le problème à n'importe quel émonctoire. Ainsi, parmi les émonctoires dont le défaut de fonctionnement peut contribuer à intoxiquer l'organisme, le poumon est hors de toute discussion; sans compter les autres substances toxiques qu'il élimine aussi, l'acide carbonique qu'il exhale en vingt-quatre heures empoisonnerait l'homme un grand nombre de fois.

L'intestin n'offre pas un terrain d'expériences commode; car nous sommes impuissants à faire la distinction entre les produits toxiques qui y sont apportés par les sécrétions et ceux qui s'y fabriquent.

Pour la peau les recherches sont embarrassantes à cause de la petite quantité des produits sécrétés et de la difficulté qu'on éprouve à les recueillir.

C'est donc la voie urinaire à qui nous demanderons la démonstration de la toxicité des produits d'émonction, à elle qui se réserve la spécialité d'éliminer les substances toxiques non volatiles, défalcation faite de ce qui se détruit dans le foie ou dans la totalité de l'organisme.

Quels sont les procédés qui s'offrent à nous pour introduire dans l'organisme les matières toxiques?

L'ingestion par le tube digestif est un mode illusoire. Nous sommes obligés de diluer les substances toxiques pour les faire accepter, nous les introduisons dans un organe qui élimine incessamment par les garde-robes une partie de son contenu; comment savoir quelle quantité de ce que nous avons introduit a été absorbée? D'ailleurs l'absorption par le tube digestif est très lente et l'organisme a tout le temps de se défendre en éliminant le poison. — M. Morel-Lavallée a communiqué à la Société clinique le fait suivant : chez un malade qui avait ingéré à 2 heures du matin 60 grammes de laudanum, à 8 heures du matin le lavage de l'estomac retirait encore 45 grammes du poison; en six heures, le quart seulement de la substance toxique avait été absorbé. Lorsqu'on procède à l'introduction des substances toxiques par la voie digestive, on ne peut donc jamais savoir si ce qu'on a introduit a été absorbé, et l'on risque d'être conduit à croire inoffensives des matières réellement toxiques.

L'injection par le tissu cellulaire sous-cutané est passible en grande partie des mêmes critiques; l'élimination ne se fera, il est vrai, que par le sang, mais l'absorption est lente, tandis que l'émonction est rapide, il est donc difficile d'apprécier exactement la quantité de la substance injectée qui est contenue dans le sang au moment précis où se manifeste tel phénomène. D'ailleurs l'injection produit par elle-même certains troubles qui peuvent masquer l'action propre à la substance injectée. Elle est douloureuse et provoque des réactions nerveuses. Elle cause notamment l'albuminurie : l'injection de 4 centimètres cubes d'eau par la voie sous-cutanée chez le lapin fait apparaître ce phénomène.

Reste la voie intra-veineuse. Les dangers qu'on lui a attribués d'abord sont erronés. Elle est presque aussi facile et expéditive au point de vue opératoire que l'injection dans le tissu cellulaire; elle est en outre plus rigoureuse, plus inoffensive et moins douloureuse. Grâce à elle, nous pouvons, en un temps

égal à une révolution totale du sang, répartir dans tout l'organisme une quantité connue de matière toxique, et savoir exactement quelle dose est contenue dans le sang au moment où éclate le premier accident toxique.

J'ai fait comparativement par les voies intra-veineuse et sous-cutanée des injections d'urine sucrée. Lorsque celle-ci est introduite directement dans le sang, la glycosurie se montre trois minutes après le début de l'injection (1).

La même quantité introduite par le tissu cellulaire ne produit pas la glycosurie, parce que l'absorption est si lente que le sang détruit au fur et à mesure le sucre absorbé, sans lui laisser le temps d'arriver au rein (2).

---

(1) *Injection intra-veineuse d'urine de diabétique.*

Le 11 décembre 1884, à un lapin pesant 1645 grammes, on injecte *par voie intra-veineuse* 133 centimètres cubes d'une urine contenant des traces d'albumine et 60 grammes de sucre par litre ; l'urine est filtrée et neutralisée. La quantité d'urine injectée représente $4^{gr},85$ de sucre par kilogramme de l'animal et $63^{gr},05$ par kilogramme de sang.

Au 33ᵉ centimètre cube, émission d'urine déjà riche en sucre.

Vers le 71ᵉ centimètre cube, nouvelle émission d'urine plus riche en sucre que la première, et assez albumineuse.

A la fin de l'injection, troisième émission d'urine plus riche encore en sucre que les deux précédentes.

La température, une heure après, est à 36°,4.

Une heure et demie après l'injection, l'urine contient encore du sucre.

12 décembre. L'urine contient une quantité moyenne de sucre. Température, 40°.

13 décembre. Trace de sucre ; pas d'albumine.

23 décembre. L'animal est bien portant.

(2) *Injection sous-cutanée d'urine de diabétique.*

65 centimètres cubes de la même urine sont injectés *dans le tissu cellulaire* d'un lapin pesant 1750 grammes, soit $2^{gr},2$ de sucre par kilogramme.

Après l'injection, l'urine du lapin ne contient pas de sucre, elle est albumineuse.

12 décembre. Pas de sucre ; température, 40°,1.

La méthode intra-veineuse est plus inoffensive, bien que cela puisse paraître paradoxal. 100 grammes d'un liquide injectés dans le sang ne déterminent aucun accident. La même quantité de ce liquide même purifié, même porté préalablement à 100 degrés, si on l'injecte sous la peau, fait mourir l'animal par accidents septiques; il est possible que des agents infectieux venus du tube digestif ou du dehors fassent naître dans le tissu cellulaire, modifié par la présence du liquide injecté, quelque chose qui est capable de tuer l'animal.

Au contraire, alors qu'on injecte dans les veines même des liquides en apparence septiques, un liquide rendu opalescent par la présence de bactéries, il peut n'en résulter aucun accident, de l'albuminurie tout au plus (1).

Le soir, l'animal meurt. A l'autopsie, dans la région où l'injection a été faite, on ne constate ni suppuration, ni gangrène, mais un liquide roussâtre rempli d'organismes mobiles, arrondis, très petits, que l'on retrouve dans le foie et qui paraissent aussi exister dans le sang.

(1) *Injection intra-veineuse d'urine rendue opalescente par la présence de bactéries.*

8 novembre 1884. Urine d'un malade atteint d'artério-sclérose. Quantité émise en vingt-quatre heures, 850 grammes. Cette urine est albumineuse; elle contient des microbes mobiles, en bâtonnets assez nombreux. Neutralisée, alcalinisée légèrement, et filtrée, elle est injectée *dans les veines* d'un lapin du poids de 1580 grammes. La quantité injectée est de 135 centimètres cubes en onze minutes, soit 86 par kilogramme. La température du lapin avant l'injection était de 40°. Elle tombe à 37°,2 aussitôt après.

Le myosis est tardif; il n'apparaît que vers le 80e centimètre cube. Il y a émission de fort peu d'urine.

Après l'injection, l'animal reste couché sur le flanc; sa respiration est lente. Les réflexes sont à peine perceptibles. Au bout de 20 minutes, la température est à 37°,8; l'animal est sur ses pattes.

Il a perdu 0,8 × 2,8 × 1,580 calories =	3,539	calories.
L'urine a absorbé 12,2 × 0,135 calories =	1,647	—
Donc le lapin a fabriqué en moins	1,892	calories.

10 novembre. L'animal a des traces d'albumine.

15 novembre. Il est bien portant.

Peut-être les bactéries sont-elles alors neutralisées par l'oxygène du sang, surtout si ce sont des bactéries anaérobies, ou si ce sont des bactéries vulgaires n'ayant encore exercé leur talent que sur la matière morte. On peut injecter des milliards de certaines bactéries sans que l'organisme s'en trouve incommodé.

Le procédé d'injection intra-veineuse est applicable à tout ce qui est soluble, sauf à l'oxygène. On a pourtant proposé devant l'Académie des Sciences de faire des injections intra-veineuses d'eau oxygénée : le dédoublement, je l'ai reconnu, serait immédiat et aboutirait à l'embolie pulmonaire gazeuse.

Je n'ai en vue dans ce que je dis, bien entendu, que les injections expérimentales utilisées comme procédé d'étude, et non leurs applications à la thérapeutique. L'injection intra-veineuse des médicaments chez l'homme ne devra jusqu'à nouvel ordre être employée que dans des cas tout à fait exceptionnels, dans le choléra par exemple ou, comme je l'ai fait une fois, dans une maladie sûrement mortelle à bref délai, la rage confirmée.

Il nous reste, avant de procéder à l'injection des matières toxiques, à étudier comment se comportent physiologiquement les liquides qui nous serviront à dissoudre ces matières; les seuls excipients employés sont l'eau, l'alcool, la glycérine.

Chez le lapin, l'eau distillée, à une température très notablement inférieure à celle du sang, ne commence à se montrer toxique que si l'on en injecte plus de 90 centimètres cubes par kilogramme de l'animal; soit, pour 100 grammes de sang, 117 grammes d'eau. La mort arrive à partir de 122 centimètres cubes par kilogramme d'animal, soit 157 grammes d'eau pour 100 grammes de sang.

L'alcool absolu est toxique à partir de $0^{cc},6$ par kilogramme d'animal; le magma qu'il produit se redissout immédiatement dans le sang des autres veines et il n'en résulte pas d'embolies.

Plus l'alcool est dilué, plus on peut en injecter. Le degré de dilution le plus favorable est 20 pour 100, en volume; 20 centimètres cubes d'alcool absolu pour 80 centimètres cubes d'eau.

$1^{cc},45$ d'alcool absolu porté à ce degré de dilution produit la narcose, le coma; 3 centimètres cubes tuent. Pour 100 gram-

mes de sang, il faut donc près de 2 centimètres cubes d'alcool pour produire la narcose, et de $3^{cc},9$ pour amener la mort.

La glycérine est moins toxique que l'alcool. On ne peut employer la glycérine pure, qui produit des embolies visqueuses. On doit préférer la dilution à 50 pour 100. On constate que 5 centimètres cubes de glycérine anhydre par kilogramme d'animal produisent des trémulations musculaires et que 14 centimètres cubes amènent la mort avec rigidité cadavérique immédiate.

Nous saurons donc désormais que la substance dont nous voudrons essayer le pouvoir toxique par injection intra-veineuse ne devra pas être dissoute dans plus de 90 centimètres cubes d'eau, — dans plus de $1^{cc},45$ d'alcool dilué à 20 pour 100, — ou de 5 centimètres cubes de glycérine diluée à 50 pour 100, par kilogramme d'animal.

QUATRIÈME LEÇON

(14 avril 1885)

DE LA TOXICITÉ DES URINES.

Admise de tout temps par les médecins, la toxicité de l'urine n'a été démontrée que récemment.
Cl. Bernard, Frerichs ont posé la question.
Étude isolée de quelques éléments toxiques de certaines urines : Gabriel Pouchet.
Étude de la toxicité de l'urine prise dans son ensemble. Conclusion négative : Muron. — Conclusion positive : Feltz et Ritter, Bocci, Schiffer. — Etude sur certaines urines pathologiques : Lépine, Dupard, Guérin.
Expériences personnelles sur la toxicité de l'urine normale injectée en masse par voie intra-veineuse. — Réponse à certaines objections faites contre cette méthode. — Choix du lapin comme animal réactif.
Phénomènes physiologiques consécutifs à l'injection intra-veineuse d'urine normale : myosis, accélération de la respiration, torpeur, polyurie, hypothermie par diminution de la calorification; survie ou mort suivant la dose injectée. Discussion sur les causes possibles de la mort.
Détermination de l'unité de toxicité. Urotoxie, coefficient urotoxique.
Toxicité différente des urines sécrétées pendant la veille et pendant le sommeil.

Nous avons dit que, si l'organisme fabrique des poisons et pourtant ne s'empoisonne pas, c'est parce que le foie en arrête une partie et que le reste est éliminé. La sauvegarde de l'économie réside dans un organe d'arrêt et dans des émonctoires. Nous avons admis cette idée à titre d'hypothèse, mais nous avons reconnu la nécessité de vérifier expérimentalement cette vue de l'esprit, si vraisemblable qu'elle nous parût.

Parmi les démonstrations possibles, nous avons choisi celle qui consiste à prouver que les émonctoires déversent vraiment à l'extérieur des substances toxiques, que les produits excrémentitiels sont toxiques. A cause de diverses raisons qu'il est

inutile de rappeler, nous nous sommes adressé, pour vérifier la toxicité des produits excrémentitiels, à ceux qu'élimine le rein, et nous avons adopté l'injection intra-veineuse comme méthode expérimentale.

Les urines sont-elles toxiques? — A cette question on a répondu de tout temps affirmativement, si bien qu'on s'est habitué à ne plus même la poser. Sur cette idée indiscutée a été bâtie la théorie de l'urémie. L'urine est toxique; donc, lorsqu'elle cesse d'être sécrétée, l'organisme s'empoisonne. C'est là une notion qui est, on peut le dire, dans la conscience médicale; mais, vraisemblable à coup sûr, elle réclame une démonstration.

Cl. Bernard a fait surgir la question, puis Frerichs s'en est emparé. Médecins et physiologistes ont après eux cherché à l'envi quelles sont les matières auxquelles l'urine doit sa toxicité, ammoniaque, urée, etc. Dans toutes ces recherches ce n'est pas de l'urine elle-même qu'il est question, mais de certaines matières qu'on y trouve ou qui s'y développent par suite de modifications catalytiques, le carbonate d'ammoniaque par exemple. C'est l'étude de quelques substances toxiques de l'urine qu'on a abordée ainsi d'abord, et non celle de la toxicité de l'urine en nature.

On a incriminé les matières colorantes, odorantes et volatiles, les matières minérales, la potasse en particulier. Elles sont toxiques sans doute, mais elles ne constituent qu'une part de la toxicité des urines.

M. Gabriel Pouchet a trouvé dans les urines normales des alcaloïdes, chimiquement semblables aux alcaloïdes toxiques.

En 1882, j'ai extrait de certaines urines, provenant de malades atteints de maladies infectieuses, des alcaloïdes avec lesquels j'ai pu produire expérimentalement la dilatation pupillaire, l'accélération des battements du cœur, effets physiologiques qui les rapprochent de l'atropine. Mais il s'agissait là d'alcaloïdes anormaux ou du moins extraits des urines de gens malades.

C'est par des cheminements incessants, quoique dans des

voies différentes, qu'on s'approche de la solution du problème.

La question prise dans son ensemble date de 1868. Muron, ayant fait des injections sous-cutanées d'urine, en affirme la non-toxicité. Mais la voie qu'il avait adoptée doit nous mettre en défiance, nous avons vu pourquoi.

MM. Feltz et Ritter, en 1881, ont fait des injections intraveineuses d'urine en nature et ont conclu à la toxicité de l'urine.

Bocci, à la fin de 1882, a repris les expériences et conclu aussi que l'urine est toxique envisagée en totalité. Il a injecté de l'urine en nature à des grenouilles par la voie sous-cutanée et les a tuées; mais chez des mammifères, rat, cochon d'Inde, il n'a pas produit ces phénomènes toxiques qu'il avait vus chez la grenouille.

En avril 1883, Schiffer a employé des extraits éthérés d'urine; il a tué des grenouilles avec l'extrait de 16 à 25 grammes d'urine, et des lapins avec une quantité d'extrait qui représente un litre et demi d'urine. Mais, s'il a démontré la toxicité d'un produit contenu dans l'urine, il n'a pas élucidé le problème de la toxicité de l'urine en nature pour l'homme; car, d'après ces expériences, il faudrait, toute proportion conservée, que l'homme gardât dans son corps une quantité d'urine égale à son propre poids pour en être intoxiqué. L'expérience de Schiffer prouve seulement que l'urine contient quelque chose qui, à dose colossale, peut devenir toxique.

Des essais fort intéressants au point de vue des phénomènes physiologiques ont été faits, en 1883 et 1884, par M. Dupard sous l'inspiration de M. Lépine, puis par MM. Lépine et Guérin; mais, comme ces expérimentateurs ne se sont servis que d'urines pathologiques, les résultats observés ne démontrent pas la toxicité des urines normales.

Il fallait revenir à la méthode imaginée par Feltz et Ritter, l'injection d'urine normale et en nature; c'est ce que j'ai fait, comme ces auteurs, en 1883 et 1884, par la voie intra-veineuse.

Il semble au premier abord invraisemblable qu'on puisse

introduire dans le système vasculaire de l'urine en nature, et avant tout il faut répondre à certaines objections qu'on ne peut manquer d'élever contre la légitimité de cette méthode.

D'abord peut-on, sans déterminer d'accidents, introduire dans le sang une quantité considérable d'eau, telle que celle qui sert de véhicule aux matières solides de l'urine? — Nous avons dit dans la précédente leçon qu'on peut injecter sans danger dans le sang jusqu'à 90^{cc} d'eau par kilogr. d'animal.

Peut-on injecter l'urine telle quelle avec sa réaction acide? Ne risque-t-on pas d'attribuer à l'action de l'urine des effets que suffirait à déterminer l'introduction d'un corps normalement acide dans un milieu alcalin? — Théoriquement il n'y a pas à dédaigner cette cause possible d'erreur, bien qu'il y ait lieu de se demander si cela intéresse la théorie de l'intoxication par rétention dans le sang de l'urine non sécrétée, et si l'acidité de l'urine sécrétée ne serait pas due à l'action même de la sécrétion rénale; on voit des sels neutres qui sont devenus acides après avoir subi la dialyse, c'est là une acidité d'emprunt. En tout cas, il ne serait peut-être pas légitime de comparer les effets de la rétention d'urine neutre à l'injection d'urine acide.

En fait, j'ai reconnu que cette question de la réaction est chose indifférente. D'abord l'urine est acide à un faible degré; elle contient peu d'acides libres; l'acidité est due surtout aux sels acides. J'ai injecté comparativement, sans obtenir de différences dans les résultats, des urines acides et les mêmes urines neutralisées exactement par le carbonate de soude. Cependant, par excès de prudence, j'ai, dans toutes mes expériences, neutralisé exactement les urines avant de les injecter dans le sang; c'est là une précaution qui ne peut diminuer la toxicité des urines et qui met à l'abri de l'objection énoncée plus haut.

Cela dit, on ne peut injecter de l'urine normale dans le sang d'un animal sans déterminer des phénomènes physiologiques et la mort avec des doses généralement moindres et souvent de beaucoup inférieures à celles où l'eau distillée est toxique.

Les phénomènes que je vais décrire ont été observés exclusivement chez le lapin. Le lapin mérite d'être choisi quand il s'agit de pratiquer l'injection intra-veineuse. La veine marginale postérieure de la face dorsale du pavillon de l'oreille se laisse facilement pénétrer, sans dénudation préalable, par la canule de Pravaz. On peut même chez le lapin pénétrer directement dans l'artère médiane de l'oreille. Le choix de cet animal diminue singulièrement les difficultés et surtout les lenteurs des injections intra-veineuses. Le cochon, qui offre le même avantage, ne se prête guère aux expériences du laboratoire; car il y a des nécessités budgétaires devant lesquelles il faut s'incliner.

Le premier phénomène qui suit l'injection intra-veineuse d'urine normale est la contraction pupillaire : après l'injection de 10, 12, 15 centimètres cubes d'urine apparaît un myosis qui s'accentue de plus en plus jusqu'à ce que l'ouverture pupillaire soit devenue punctiforme.

Peu après le début de l'injection, on note l'accélération des mouvements respiratoires avec diminution de leur amplitude. Puis l'animal s'affaiblit, ses mouvements deviennent indécis et pénibles; la somnolence arrive.

On remarque aussi l'augmentation de la sécrétion urinaire et la fréquence des émissions d'urine. L'urine augmente plus qu'aucun autre corps la sécrétion urinaire; la diurèse provoquée par l'injection d'eau distillée n'est pas comparable à celle que produit l'injection d'urine normale.

En même temps la température baisse. Cet abaissement est constant, il est vrai, après toute injection intra-veineuse de liquide, mais il est beaucoup plus considérable après l'injection d'urine. La quantité de calories perdue par l'animal est supérieure à celle qui est nécessaire pour élever à la température du sang la quantité du liquide injecté. C'est un abaissement thermique qui tient à une diminution de la calorification; la température du lapin tombe de 39° à 37°, à 32°; l'hypothermie à elle seule pourrait, dans quelques cas, expliquer la mort.

On constate encore la diminution des réflexes palpébraux et

cornéens, souvent l'exophthalmie. La mort arrive enfin, sans convulsion, ou avec des secousses musculaires modérées, avec persistance des battements du cœur, de la contractilité des muscles striés et lisses. La pupille reste contractée après la mort, puis se dilate de nouveau dans quelques cas.

Si l'urine est injectée à une dose moindre, suffisante pour produire le coma, mais non la mort, l'animal reste en résolution, avec des mouvements respiratoires de faible amplitude, réfrigéré, avec de la sténose pupillaire, et une polyurie telle que toutes les deux minutes se fait une émission d'urine. Les vaisseaux superficiels se dilatent, les artères battent avec une telle amplitude que les pulsations sont facilement senties jusqu'à l'extrémité de l'oreille.

Puis la torpeur diminue, l'hypothermie s'arrête, la calorification remonte, la pupille se dilate. Au bout d'une demi-heure, le retour à la santé est définitif sans phénomènes secondaires. L'animal peut être conservé pendant des semaines et des mois sans qu'on observe chez lui aucun accident pathologique.

Un fait à noter, c'est qu'on constate rarement l'albuminurie, sinon tout au plus une albuminurie très légère et très passagère, chez les animaux qui survivent. Au contraire, après les injections d'urines pathologiques, de certaines au moins, l'albuminurie est constante et notable; on peut voir aussi l'hématurie.

Quelle quantité d'urine normale est nécessaire pour produire l'intoxication par injection intra-veineuse? — La question est délicate à trancher. L'oscillation se fait habituellement entre 30 et 60 centimètres cubes par kilogramme d'animal, 45 centimètres cubes en moyenne. La contraction pupillaire commence souvent à partir de 10 centimètres cubes. L'urine d'un sujet chez qui des boissons abondantes avaient produit une polyurie normale, a pu être injectée impunément jusqu'à 97 centimètres cubes par kilogramme d'animal, dose à laquelle l'eau distillée est déjà toxique.

L'urine de ce même individu, soumis à une simple courbature sans état fébrile, a tué à la dose de 12 centimètres cubes par kilogramme d'animal; les variations de toxicité, déjà

grandes dans les limites de l'état normal, deviennent plus considérables encore aux confins de l'état pathologique.

Les urines pathologiques ne sont pas toujours plus toxiques que les urines normales; elles peuvent l'être moins, elles peuvent l'être différemment, en produisant d'autres symptômes.

Certaines urines pathologiques déterminent, à la dose de 10 centimètres cubes, des convulsions qu'on n'observe presque jamais après l'injection d'urines normales.

Avec certaines autres, il faut, pour provoquer un phénomène quelconque, injecter autant d'urine, et même plus, que la dose à laquelle l'eau distillée provoque la mort. Ainsi la maladie tantôt augmente, tantôt diminue la toxicité de l'urine. Chez certains albuminuriques, l'innocuité de l'urine est un fait remarquable; le rein semble en avoir séparé les substances toxiques, en les conservant dans l'organisme.

Quand la mort survient après une injection d'urine, on pourrait supposer qu'elle résulte de l'action mécanique de la masse d'urine injectée ou de la dilution du sang. Il n'en est rien, puisqu'on peut doubler, presque tripler la masse du sang sans inconvénient.

La mort n'est pas non plus attribuable à l'hydratation générale du corps. Si l'on réduit par évaporation la quantité d'urine de moitié en faisant partir seulement l'eau, la toxicité augmente du double. Le degré de concentration d'une urine normale en fait varier la toxicité : l'homme sain, mais oligurique, est plus toxique que le polyurique pour une même quantité d'urine, ce qui prouve que l'urine ne tue pas par l'eau, mais par les substances qui sont en dissolution dans l'eau.

Quelles que soient ces substances, il y a intérêt à savoir le degré de toxicité qu'elles communiquent aux urines, c'est-à-dire le pouvoir toxique de la matière qui, élaborée par un poids donné de l'homme, s'élimine en un temps donné par ses urines.

Il m'a semblé nécessaire, pour la clarté des explications ultérieures, de créer un néologisme, et je m'en excuse; ce néologisme a pour but de dénommer l'unité qui servira de

terme de comparaison dans l'estimation des variations de la toxicité des urines.

J'appellerai *urotoxie* l'unité de toxicité, c'est-à-dire la quantité de toxicité nécessaire pour tuer un kilogramme d'être vivant. Cette unité, nous la déterminerons par l'expérience. J'étudierai ainsi les *coefficients urotoxiques*, c'est-à-dire la quantité d'urotoxies que 1 kilogramme d'homme peut fabriquer en vingt-quatre heures.

Un homme sain du poids de 60 kilogrammes rend en vingt-quatre heures 1200 centimètres cubes d'urine. Si 50 centimètres cubes de cette urine tuent 1 kilogramme d'animal, 1200 centimètres cubes d'urine tuent 24 kilogrammes d'animal; donc 60 kilogrammes d'homme fabriquent et éliminent par les reins en vingt-quatre heures de quoi tuer 24 kilogrammes d'animal. Ainsi 1 kilogramme d'homme fabrique en vingt-quatre heures de quoi tuer 400 grammes d'animal; or, pour tuer 1 kilogramme, il faut 1 urotoxie. Le coefficient urotoxique de cet homme de 60 kilogrammes est donc 0,4. C'est à peu près le coefficient normal, que j'ai trouvé être en moyenne 0,464.

Si 1 kilogramme d'homme fabrique en vingt-quatre heures de quoi tuer 464 grammes d'animal, il fabrique en vingt-quatre heures près de la moitié de ce qui est nécessaire pour le tuer lui-même. L'homme met en moyenne deux jours et quatre heures pour fabriquer la masse de poison urinaire capable de l'intoxiquer.

Il y a des variations à l'état normal pour le coefficient urotoxique, mais restreintes. A l'état pathologique, le coefficient urotoxique dépasse rarement 2 et descend rarement au-dessous de 0,10.

La toxicité des urines normales varie suivant des circonstances multiples, activité cérébrale, activité musculaire, sommeil, alimentation, etc. Les variations portent sur l'intensité et sur la qualité de cette toxicité.

Les urines du sommeil, quoique plus denses, plus riches en matériaux solides, sont, à volumes égaux, presque toujours moins toxiques que les urines de la veille; toujours les urines

sécrétées pendant des temps égaux renferment pendant le sommeil une masse de substance toxique moindre que pendant la veille. L'homme élabore pendant le sommeil deux à quatre fois moins de poison que pendant un égal temps d'activité cérébrale (1).

---

(1) *Toxicité des urines de la veille et du sommeil.*

15 septembre 1885. — On recueille les urines de 24 heures d'un homme adulte bien portant pesant 81 kil. 700gr. Ces urines sont recueillies en trois portions correspondant à des périodes de sécrétion ayant eu chacune une durée de 8 heures : une première portion à partir du moment du réveil, 7 heures 15 du matin à 3 heures 15 après midi (veille matinale); une seconde portion, de 3 heures 15 soir à 11 heures 15 du soir (veille vespérale), et une troisième portion de 11 heures 15 soir à 7 heures 15 le lendemain matin (sommeil).

Urine des 8 *heures de veille matinale.*

Quantité, 865cc. Densité, 1027. Cette urine acide est exactement neutralisée par le bicarbonate de soude, filtrée et injectée dans une veine de l'oreille d'un lapin pesant 1750gr. La température rectale du lapin avant l'expérience était 39°,6; par le fait de l'immobilité, elle est descendue, au début de l'injection, à 39°,2. La contraction pupillaire commence quand l'animal a reçu 25cc; à 33cc, émission d'urine; à 35cc, exorbitisme, arrêt respiratoire, perte des réflexes palpébraux et cornéens, mort. A ce moment la température est 39°,3. Le cœur continue à battre encore pendant quelque temps. La température de l'urine injectée était de 26°.

L'animal a été tué par l'injection de $\frac{35 \times 1000}{1750}$ = 20cc d'urine par kil. d'animal.

Urine des 8 *heures de veille vespérale.*

Quantité, 320cc. Densité, 1028. Réaction acide. Neutralisée et filtrée, cette urine est injectée dans la veine d'un lapin pesant 1560gr. Au début de l'injection, la température rectale de ce lapin est 40°. A 3cc, accélération respiratoire; à 28cc, le myosis commence, il est complet à 36cc; à 35cc, exorbitisme; à 39cc, convulsions, opisthotonos, mort. Le cœur continue à battre. La température rectale au moment de la mort est 39°,8. La température de l'urine injectée était 23°.

L'animal a été tué par l'injection de $\frac{39 \times 1000}{1560}$ = 25cc d'urine par kil. d'animal.

Urine des 8 *heures de sommeil.*

Quantité, 220cc. Densité, 1031. Réaction acide. Cette urine, neutralisée et filtrée, est injectée dans une veine de l'oreille d'un

Pendant la veille, la plus grande toxicité appartient à la première moitié de la période diurne. Chez un adulte bien portant

---

lapin pesant 1600gr. Au début de l'injection, la température rectale est 40°,2. A partir de 6cc, accélération de la respiration. A 21cc, le myosis commence; à 33cc, convulsions cloniques; à 34cc, perte des réflexes palpébraux, exophthalmie, arrêt momentané de la respiration; à 46cc, convulsions cloniques très intenses, puis opisthotonos et mort. Le cœur continue à battre. La température rectale au moment de la mort est 39°,9. La température de l'urine injectée était 23°.

L'animal a été tué par l'injection de $\frac{46 \times 1000}{1600}$ = 28cc,75 d'urine par kilogr. d'animal.

A volumes égaux, les urines de la veille matinale, quoique moins denses, sont plus toxiques que les urines de la veille vespérale. La totalité des urines de la veille matinale représente $\frac{365}{20}$ = 18,25 urotoxies. La totalité des urines de la veille vespérale représente $\frac{320}{25}$ = 12,8 urotoxies. Les urines de 16 heures de veille représentent donc 31,05 urotoxies, soit par heure 1,9406; soit par heure et par kil. de l'homme qui a fourni les urines 0,02375. Pendant une heure de veille cet homme a donc éliminé en moyenne par kil. de son poids une quantité de poison urinaire capable de tuer 23gr,75 de substance vivante.

A volumes égaux les urines du sommeil, quoique plus denses, sont moins toxiques que les urines de la veille. La totalité des urines de 8 heures de sommeil représente 7,65217 urotoxies; soit par heure 0,956521, soit par heure et par kil. de l'homme qui a fourni les urines 0,0117 urotoxies. 1 kil. d'homme pendant une heure de sommeil élimine donc une quantité de poison urinaire capable de tuer 11gr,70 de matière vivante.

En 16 heures de veille cet homme a éliminé par kilogr. de quoi tuer 380gr d'animal, et en 8 heures de sommeil il a éliminé de quoi tuer 93gr,6 d'animal. Dans les 24 heures (veille et sommeil) il a ainsi éliminé une quantité de poison urinaire capable de tuer 473gr,6 d'animal. Le coefficient urotoxique de cet homme était donc 0,4736.

D'où l'on peut conclure que, pour tuer 1 kil. de matière vivante, il aurait fallu à 1 kil. de cet homme 2 jours 2 heures 43 minutes.

19 septembre 1885. — On recueille les urines de 24 heures d'un homme adulte bien portant pesant 81 kil. 700. Ces urines sont recueillies en deux portions, l'une correspondant à 16 heures de veille et l'autre correspondant à 8 heures de sommeil.

Urine des 16 *heures de veille.*

Quantité, 700cc. Densité, 1028. Urée, 24gr,4 pour 1000, soit

j'ai recueilli isolément les urines de trois périodes de huit heures représentant l'ensemble d'une journée de vingt-quatre

---

17gr,08 pour la totalité de la période de veille. Réaction légèrement acide. Cette urine, neutralisée et filtrée, est injectée dans une veine de l'oreille d'un lapin pesant 1720gr. La température rectale au début de l'injection est 40°,3. A 23cc d'urine injectée, le myosis commence; la pupille est punctiforme à 33cc; à 36cc, exorbitisme, agitation; à 43cc, pause respiratoire; à 46cc, perte des réflexes palpébraux et cornéens, mort sans convulsions. Le cœur continue à battre. Les pupilles restent punctiformes après la mort. La température rectale au moment de la mort est 39°,5. La température de l'urine injectée est 22°.

L'animal a été tué par l'injection de $\frac{46 \times 1000}{1720}$ = 26cc,74 d'urine par kil.

Urine des 8 *heures de sommeil.*

Quantité, 225cc. Densité, 1034. Réaction acide. Urée, 27gr,2 pour 1000, soit, pour la totalité des 8 heures de sommeil, 6gr,12. Cette urine, neutralisée et filtrée, est injectée dans une veine de l'oreille d'un lapin pesant 1610gr.

La température rectale au début de l'injection est 40°,2. Le myosis commence à 21cc, il est complet à 33cc; à 26cc, agitation; à 46cc, convulsions cloniques; à 48cc, grandes convulsions en opisthotonos, mort. Le cœur continue à battre, mais faiblement, sauf les oreillettes, qui se contractent avec force. Les pupilles restent contractées après la mort. La température rectale au moment de la mort est 39°,7. La température de l'urine injectée était 22°.

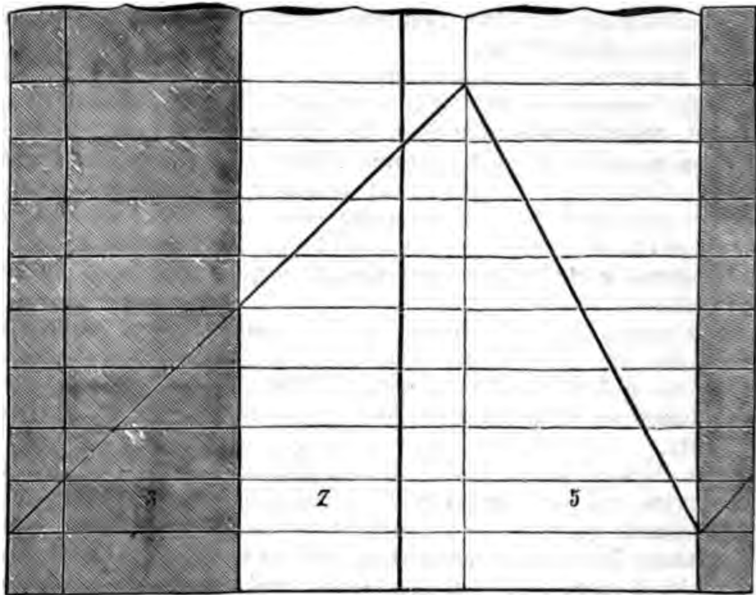
L'animal a été tué par l'injection de $\frac{48 \times 1000}{1610}$ = 29cc,81 d'urine par kil.

Les urines de 16 heures de veille représentent $\frac{700}{26,74}$ = 26,178 urotoxies, soit par heure 1,6361, soit par heure et par kil. de l'homme qui a fourni cette urine 0,02002. Un kil. d'homme en une heure de veille élimine donc de quoi tuer 20gr,02 de matière vivante.

Les urines de 8 heures de sommeil représentent $\frac{225}{29,81}$ = 7,88336 urotoxies, soit par heure 0,98542, et par heure et par kil. du poids de l'homme qui a fourni l'urine 0,01206. Un kil. de cet homme en une heure de sommeil élimine donc de quoi tuer 12gr,06 de matière vivante. Il en résulte qu'il élimine de quoi tuer en 16 heures de veille 320gr,32, et en 8 heures de sommeil 96gr,48 d'animal. Donc en 24 heures il élimine de quoi tuer 416gr,80 de matière vivante. Le coefficient urotoxique de cet homme est dès lors 0,4168. Il faudrait à chaque kil. de cet homme pour tuer 1 kil. de matière vivante 2 jours 9 heures 35 minutes.

heures, veille et sommeil. Les deux premières périodes, de 7 heures 15 minutes du matin à 3 heures 15 minutes du soir, et de trois heures 15 minutes à 11 heures 15 minutes du soir, représentaient la veille; la dernière période, de 11 heures 15 minutes du soir à 7 heures 15 minutes le lendemain matin, avait été consacrée au sommeil. Cet homme fournissait, par kilogramme et par heure, dans la première période (veille matinale), de quoi tuer 27^{gr},92 de matière vivante; dans la seconde période (veille vespérale), de quoi tuer 19^{gr},58; et dans la troisième période (sommeil), de quoi tuer 11^{gr},70. La proportion de la toxicité urinaire pendant ces trois phases de la journée s'est toujours montrée sensiblement la même; elle peut être exprimée respectivement par les chiffres : 7, 5, 3.

Un graphique permettra de pénétrer plus facilement dans les détails de cette étude. Je représente un nycthémère complet



10 h. S. Minuit. 6 h. M. Midi. 2 h. S. 10 h. S. Minuit.

de 10 heures du soir à 10 heures du soir le lendemain. La période du sommeil est teintée; elle va de 10 heures du soir à 6 heures du matin le lendemain; elle est ainsi de huit heures.

La période de veille est également divisée en deux phases égales de huit heures : l'une, de 6 heures du matin à 2 heures du soir, représente la veille matinale; l'autre, de 2 heures à 10 heures du soir, représente la veille vespérale.

La ligne horizontale mesure la durée des périodes d'élimination; l'aire des trapèzes qui reposent sur cette ligne représente la quantité de poison éliminé dans chaque période; les lignes verticales indiquent par leur longueur l'intensité ou la rapidité de l'élimination toxique à chaque instant de la journée.

On voit que le minimum de cette élimination est au moment où l'homme s'endort; qu'elle est alors neuf fois moins intense que huit heures auparavant, au milieu de la période de veille, et cinq fois moins que huit heures plus tard, à la fin de la période de sommeil. On voit aussi que depuis le minimum jusqu'au maximum, pendant les seize heures qui représentent le sommeil et la veille matinale, l'intensité de l'élimination toxique se fait avec une rapidité deux fois plus grande.

Les urines de la veille ne diffèrent pas seulement des urines du sommeil par une toxicité deux fois plus grande; la toxicité de ces deux urines présente des différences qualitatives. Les urines du sommeil sont toujours franchement convulsivantes; celles de la veille sont très peu ou ne sont pas convulsivantes, mais elles produisent la narcose. C'est à tel point qu'on se demande s'il n'y aurait pas lieu de reprendre la vieille théorie toxique du sommeil, celle d'après laquelle l'activité du tissu nerveux s'accompagnerait de la production d'une matière de désassimilation dont l'action sur la cellule nerveuse serait soporifique. Si cette théorie devait revivre, il faudrait, je crois, l'élargir et attribuer à l'ensemble de l'économie la production de la matière narcotique. Ce qui est certain, c'est que, pendant la veille, le corps fabrique une substance qui accumulée produirait le sommeil, et que pendant le sommeil il élabore, au lieu de cette substance narcotique, une substance convulsivante qui accumulée pourrait produire la secousse musculaire et provoquer le réveil.

Les poisons de la veille et les poisons du sommeil ne sont

pas seulement différents comme intensité et comme qualité, ils sont antagonistes : l'un est le contrepoison de l'autre (1). Si l'on mélange les urines de la veille et les urines de la nuit proportionnellement à leurs masses respectives, la toxicité du mélange n'est pas une moyenne, elle n'est pas nécessairement intermé-

(1) *Toxicité des urines du jour et de la nuit mélangées.*

6 août 1885. — On recueille les urines de 24 heures d'un jeune homme bien portant de 28 ans pesant 69 kilogr. On recueille isolément les urines de 9 heures de sommeil, de 10 heures du soir à 7 heures matin, et les urines de 15 heures de veille de 7 heures matin à 10 heures soir.

Urine du sommeil. Quantité, 450^{cc}. Densité, 1024. Ces urines, neutralisées et filtrées, sont injectées dans une veine de l'oreille d'un lapin pesant 1775^{gr}. La mort survient après convulsions très légères à 91^{cc}. L'animal a ainsi reçu par kil. $51^{cc},26$ d'urine.

Urine de la veille. Quantité, 720^{cc}. Densité, 1014. Cette urine, neutralisée et filtrée, est injectée dans une veine de l'oreille d'un lapin pesant 1725^{gr}. La mort survient sans convulsions à 45^{cc}. L'animal a ainsi reçu par kilogr. $26^{cc},08$ d'urine.

Urine des 24 heures.

On mélange un tiers des urines du sommeil (150^{cc}) et un tiers des urines de la veille (240^{cc}). Ce mélange représente bien exactement le mélange des urines de 24 heures.

Ces urines neutralisées et filtrées sont injectées dans une veine de l'oreille d'un lapin pesant 1555^{gr}. La mort survient sans convulsions à 73^{cc}. L'animal a ainsi reçu par kilogr. $46^{cc},94$. Les urines du sommeil représentent $\frac{450}{51,26} = 8,778$ urotoxies. Les urines de la veille représentent $\frac{720}{26,08} = 27,607$ urotoxies. Les urines des 24 heures représentent donc $8,778 + 27,607 = 36,385$ urotoxies ; mais si l'on voulait estimer cette toxicité des urines de 24 heures par l'expérience qui montre la toxicité du mélange, on trouve que cette toxicité serait seulement de $\frac{450+720}{46,94} = 24,925$ urotoxies.

Ainsi, par le fait de leur mélange, les urines de la veille et du sommeil perdent environ 1/3 de leur toxicité. D'où l'on doit forcément conclure que l'homme élimine pendant le sommeil des urines qui sont pour une part l'antidote des urines de la veille ou inversement. Il y aurait donc ainsi, dans les différentes conditions du fonctionnement nerveux, des élaborations différentes de la matière capables de donner naissance à des poisons antagonistes.

De cette expérience on peut également déduire que cet homme éliminait par kil. et par heure de quoi tuer pendant le sommeil $14^{gr},135$ de matière vivante, et pendant la veille $26^{gr},673$; que

diaire entre la toxicité des urines de la veille et celle des urines du sommeil; elle peut être moindre que celle de ces urines qui était le moins toxique. On comprend dès lors que, pour apprécier la totalité des matières toxiques fabriquées par l'homme, pour déterminer son coefficient urotoxique, il est bon de ne pas essayer la toxicité de ses urines en employant une fraction du mélange des urines rendues en vingt-quatre heures. Il faut déterminer isolément la toxicité totale des urines de la veille et la toxicité totale des urines du sommeil, puis additionner les deux résultats. En déterminant seulement la toxicité du mélange des deux urines, on aurait un chiffre trop faible.

La toxicité des urines du sommeil étant la moitié seulement de la toxicité des urines sécrétées pendant un égal temps de la veille, on pourrait croire que les urines du repos doivent être moins toxiques que les urines du travail musculaire. C'est le contraire qui est vrai. Un jour de grande activité musculaire, en plein air, à la campagne, la toxicité des vingt-quatre heures diminue d'un tiers, et ce jour-là la toxicité ne diminue pas seulement pendant le temps consacré à l'exercice musculaire (1).

---

pendant la période de 24 heures (veille et sommeil) il éliminait assez de poison urinaire pour tuer 527^{gr} de matière vivante. Son coefficient urotoxique est donc 0,527. Pour intoxiquer son poids de matière vivante, il lui faudrait donc 45 heures 28 minutes.

(1) *Influence de l'exercice sur la toxicité des urines.*

On recueille les urines de la veille et du sommeil d'un homme de 81 kil. 700 après un jour de grand exercice corporel en plein air. On a pour les urines de la veille 1070^{cc} (densité, 1020) et pour les urines du sommeil 243^{cc} (densité, 1027). Ces urines sont acides. Les urines de la veille ont été recueillies le 11 octobre de 1 heure 15 à 10 heures 30 du soir, et le 12 octobre de 7 heures du matin à 1 heure 15 du soir. On a donc les urines sécrétées pendant 15 heures 30 minutes. Les urines du sommeil ont été recueillies de 10 heures 30 du soir à 7 heures du matin, c'est-à-dire pendant 8 heures 30.

A un lapin de 1360 gr. on fait une injection intra-veineuse des urines de la veille. La mort survient à 72^{cc}, après quelques légers mouvements convulsifs. Il a reçu par kil. 52^{cc},94. Les pupilles sont punctiformes au moment de la mort.

La toxicité, qui diminue pendant le travail, continue à être moindre pendant le repos qui suit ce travail, et pendant le sommeil qui succède à cette journée d'activité musculaire. Ce fait a, je pense, une importance considérable; il montre qu'une bonne part de la toxicité n'est pas attribuable aux matières minérales qui ne diminuent certainement pas par le fait de l'exercice, et qu'elle dépend de substances organiques incomplètement oxydées dont la toxicité diminue à mesure que l'oxydation se fait plus complètement. On pressent, sans que j'aie besoin d'insister actuellement, l'intérêt de cette expérience au point de vue des déductions thérapeutiques.

Il ne suffit pas de savoir que les urines sont rendues toxiques par les matières solides qu'elles contiennent. Quelles sont ces matières? — Parmi les différents symptômes de l'intoxication urineuse, quels symptômes appartiennent à telle

---

A un lapin de 1360gr on injecte les urines du sommeil. Mort à 66cc, après convulsions intenses et renversement du corps en opisthotonos. Il a reçu par kilogr. 49gr,26. Pupilles punctiformes.

Ainsi, pendant 15 heures 30 de veille, 1070cc d'urine ont été sécrétés; cette urine tue un kil. de lapin à la dose de 52cc,94. L'homme pendant la veille a donc sécrété de quoi tuer $\frac{1070}{52,94}$ kil. et par kil. d'homme et par heure $\frac{1070}{52,94 \times 81,7 \times 15,5} = 0$ kil. 01596. Donc pendant la veille 1 kil. d'homme sécrète en 1 heure de quoi tuer 15gr,96 de lapin.

Pendant les 15 heures 30 minutes de veille, 1 kil. d'homme sécrète de quoi tuer 247gr,38 de lapin.

Pendant 8 heures 30 de sommeil, 243cc d'urine ont été sécrétés. Cette urine tue 1 kil. de lapin à la dose de 49cc,26. L'homme, pendant 8 heures 30 de sommeil, tue $\frac{243}{49,26}$ kil., et en 1 heure $\frac{243}{49,26 \times 8,5}$; et 1 kil. d'homme sécrète pendant 1 heure de sommeil de quoi tuer $\frac{243}{49,26 \times 8,5 \times 81,7} =$ 7gr,103 de lapin. En 8 heures 30 de sommeil 1 kil. d'homme sécrète de quoi tuer 60gr,38 de lapin.

En 24 heures (veille et sommeil), 1 kil. d'homme sécrète de quoi tuer 247,38 + 60,38 = 307gr,76 de lapin.

Le coefficient urotoxique de cet homme est en chiffres ronds 0,308 : 1 kil. d'homme, pour sécréter de quoi tuer 1 kil., a besoin de 3 jours 5 heures 55 minutes.

A temps égaux les urines de la veille ont une toxicité plus que double de celle des urines du sommeil.

substance? — N'y a-t-il pas des substances dont la toxicité est masquée par leur union à de plus toxiques, celles-ci tuant l'animal avant que se soit manifestée l'action des premières, dont le pouvoir toxique se révélerait si elles agissaient isolément? — N'y a-t-il pas, dans l'état pathologique, une diminution des substances toxiques normales et une augmentation de substances incapables normalement d'intoxiquer? — Autant de questions auxquelles nous devons chercher à répondre.

Avoir démontré le degré de toxicité de l'urine prise en masse n'est qu'une étape de nos recherches. Il nous faut disséquer, pour ainsi dire, cette masse, et opérer sur elle par fragmentation, afin de connaître le degré de toxicité de chacun des éléments qui la composent.

Le rapport exact est pour la toxicité du sommeil comparée à la toxicité de la veille :: 7,103 : 15,96 = 0,45.

En résumé, le coefficient urotoxique de cet homme un jour de grand travail musculaire en plein air est 0,308. Il a été, à deux époques de repos, le 17 septembre et le 19 septembre, 0,474 et 0,417, en moyenne 0,445.

Le rapport de la toxicité de l'homme qui travaille est à la toxicité de l'homme au repos :: 0,308 : 0,445 = 0,692 ou, en chiffres ronds, 0,7.

Le travail musculaire au grand air a donc supprimé 3/10 de la toxicité. Chez cet homme, deux fois, à l'occasion d'un travail sédentaire à la ville, la toxicité par kilogr. et par heure avait été, pendant la veille, 23gr,75 et 20gr,02, en moyenne 21gr,88, et, pendant le sommeil, 11gr,70 et 12gr,06, en moyenne 11gr,88. Par le fait d'un grand exercice corporel en plein air, elle devient pendant la veille 15gr,96, et pendant le sommeil 7gr,10.

Le rapport $\frac{15,96}{21,88}$ = 0,729. Le rapport $\frac{7,10}{11,88}$ = 0,597.

Le travail musculaire au grand air diminue donc de 27 pour 100 la toxicité de la veille, et son influence s'étend même à la période de sommeil qui suit le travail, en faisant perdre 40 pour 100 à la toxicité des urines de ce sommeil.

Les causes qui influencent la toxicité urinaire peuvent donc agir pendant la durée de leur application, et encore pendant une longue période de temps après qu'elles ont cessé d'exister. C'est pour cette raison, sans doute, que la veille matinale est plus toxique que le sommeil, et que le sommeil est moins toxique que la veille vespérale.

CINQUIÈME LEÇON

(16 avril 1885)

CAUSES DE LA TOXICITÉ DES URINES

Résumé des phénomènes physiologiques produits par l'injection intra-veineuse d'urine normale en nature. — Définitions de l'urotoxie et du coefficient urotoxique.

Recherche des causes possibles de la toxicité des urines. Modification de la toxicité des urines par le temps, la température, l'exposition à l'air, les fermentations.

Examen des éléments constituants de l'urine au point de vue du rôle qu'ils peuvent jouer dans sa toxicité. — Eau, matières volatiles. — Urée. Injections intra-veineuses d'urée. Expériences de MM. Gréhant et Quinquaud par injections sous-cutanées. Toxicité insignifiante de l'urée. — Acide urique. Injection intra-veineuse d'acide urique. Faible toxicité de l'acide urique. — Créatinine. Sa toxicité nulle (Ranke, Schiffer). — Matières odorantes. — Matières colorantes. Injections intra-veineuses d'urine colorée et d'urine décolorée par le charbon. Diminution très importante de la toxicité et perte du pouvoir myotique de l'urine après la décoloration. — Alcaloïdes.

Analyse des propriétés toxiques de l'urine par l'étude dichotomique des extraits. — Matières solubles dans l'alcool. — Matières insolubles dans l'alcool. — Toxicité inégale et modalités toxiques différentes des deux extraits.

Effets produits par les matières solubles dans l'alcool : somnolence, coma, diurèse. Salivation ; hypothèse relative à l'apparition de cette propriété que ne possède pas l'urine en nature.

Effets des matières insolubles dans l'alcool : convulsion, myosis, diminution de la calorification. — Inexactitude de l'assimilation du pouvoir toxique de l'urine à celui de certains alcaloïdes.

Hypothèses relatives à l'explication des effets physiologiques propres aux extraits d'urine. — L'urée est peut-être la cause de la diurèse. — Perte du pouvoir myotique et diminution considérable de la propriété convulsivante après la carbonisation qui n'a plus laissé dans les extraits d'urine que les matières minérales.

Insuffisance de la soude à produire la toxicité de l'urine. — Importance toxique de la potasse qui contribue pour une part au pouvoir convulsivant de l'urine.

Ayant introduit l'urine en nature dans les veines, je suis arrivé à démontrer que son action toxique porte surtout sur le

système nerveux, puisqu'elle paralyse les mouvements sans détruire la contractilité des muscles et que le cœur continue à battre. Les désordres de la motilité deviennent d'abord apparents à la pupille, qui se fait punctiforme; le myosis persiste jusqu'à la mort, sans qu'il y ait de lésion des muscles iriens, puisque la pupille se dilate généralement après la mort. Les mouvements des muscles respiratoires sont accélérés, ceux des muscles locomoteurs affaiblis. La perte des réflexes dans la phase avancée de l'intoxication, la somnolence et le coma attestent encore l'atteinte portée au système nerveux; c'est dans le même sens que déposent les troubles des appareils sécrétoires, l'émission fréquente d'urine, l'hypersécrétion salivaire dont nous parlerons bientôt, enfin l'abaissement de la température par diminution de la calorification.

Voilà un premier fait qui est comme l'assise de l'édifice des phénomènes d'intoxication.

Avant d'aller plus loin, il était nécessaire d'établir un étalon pour évaluer si un individu fabrique en un temps donné plus de matière toxique qu'un autre. J'ai adopté l'urotoxie, unité toxique ou de toxicité des urines. L'unité toxique est la quantité de matière toxique capable de tuer 1 kilogramme d'animal vivant. Pour étudier ensuite les rapports des diverses toxicités, j'ai établi ce qu'est le coefficient urotoxique, dont un court raisonnement expliquera la nécessité.

Si, pour tuer un kilogramme de lapin, il faut 30 centimètres cubes de l'urine de Pierre et 60 centimètres cubes de l'urine de Paul, on est tenté de croire au prime abord que l'urine de Pierre est plus toxique. Cependant on n'est pas en droit de formuler une telle conclusion; car, si en vingt-quatre heures Paul a sécrété deux fois plus d'urine que Pierre, la toxicité est équivalente chez les deux. Je vais plus loin. Deux individus éliminent en vingt-quatre heures la même quantité d'urine, ils tuent à la même dose un kilogramme de lapin : il n'en résulte pas nécessairement qu'ils aient le même pouvoir toxique, car une autre cause de variation peut intervenir, le poids des individus : si l'un, avec un poids moitié moindre, fabrique la même

quantité de matière toxique que l'autre, il a évidemment un pouvoir toxique double.

Nous sommes ainsi conduits à définir le *coefficient de toxicité : la quantité de matière toxique que l'unité de poids produit dans l'unité de temps.* Je dirai avec plus de précision : *Le coefficient urotoxique d'un individu est le nombre d'urotoxies fabriquées en vingt-quatre heures par un kilogramme de cet individu.*

Ces prémisses bien posées, nous en sommes arrivés à chercher auxquels des éléments constitutifs de l'urine est due sa toxicité.

Nous éliminons d'abord l'idée que l'*eau* soit toxique. Elle peut être introduite impunément dans le sang à des doses bien supérieures à celle où l'urine tue. D'ailleurs l'évaporation rend l'urine plus toxique. Quand, par évaporation, on réduit à la moitié de son volume une urine qui tuait 1 kilogramme de lapin à la dose de 60 centimètres cubes, on voit que cette urine ainsi concentrée tue à la dose de 30 centimètres cubes. La toxicité dépend donc non de l'eau, mais des substances qu'elle tient en dissolution. Si l'évaporation s'est faite lentement, on observe une augmentation absolue de la toxicité et non plus une augmentation proportionnelle au degré de concentration; ce qui ne peut s'expliquer que par des modifications chimiques subies par des substances peu stables, substances qui vraisemblablement n'appartiennent pas au groupe des matières minérales.

Ce fait de l'accroissement de la toxicité par l'évaporation nous permet encore de conclure que les autres *matières volatiles* contenues dans l'urine ne sont pas non plus la cause de sa toxicité.

On augmente la toxicité des urines en les abandonnant longtemps à elles-mêmes, même si on les soustrait à la fermentation. L'élévation de la température, l'exposition à l'air surtout, le vieillissement modifient leur pouvoir toxique : telle urine qui tuait par le coma devient toxique à moindre dose, mais en déterminant des convulsions. Si des fermentations s'y produisent, la toxicité varie : elle peut être augmentée, ou dimi-

nuée, elle est en tout cas changée. S'il s'y développe par exemple du carbonate d'ammoniaque, on pourra avoir les phénomènes spéciaux de l'ammoniémie.

L'accroissement de la toxicité par le vieillissement nous permet déjà de présumer que ce ne sont pas les *matières minérales* qui sont la cause unique de la toxicité, puisqu'elles ne sont pas plus abondantes dans l'urine vieillie; la potasse notamment demeure en même quantité.

Avant d'aller plus loin, nous pouvons passer en revue quelques hypothèses qui ont été émises au sujet des causes de la toxicité de l'urine.

Autrefois par exemple l'*urée* était considérée comme le grand agent vénéneux, d'après la doctrine de Wilson. L'injection intra-veineuse d'urée, que j'ai pratiquée un grand nombre de fois, me permet de dire qu'on peut certainement tuer avec l'urée comme avec beaucoup d'autres corps, en modifiant les conditions de l'osmose, en augmentant dans une telle proportion la densité du sang et des liquides de l'organisme qu'on entrave physiquement les actes de la nutrition. Mais les solutions d'urée qui n'ont pas cette densité excessive ne tuent pas ou n'amènent la mort que si l'on en a injecté plus de 122 centimètres cubes par kilogramme, dose à laquelle l'eau pure tue (1).

---

(1) *Injection intra-veineuse d'urée sans phénomène morbide.*

16 octobre 1884. — A un lapin du poids de 1690 grammes, on injecte, en dix minutes, dans une veine de l'oreille, 100 centimètres cubes d'une solution aqueuse qui contient exactement 4 grammes d'urée. L'animal a ainsi reçu par kilogramme $2^{gr},366$ d'urée, et, comme cette urée a été introduite dans son sang, cela fait $30^{gr},758$ par kilogramme de sang, environ 200 fois la quantité normale ($2,366 \times 13 = 20,758$).

La température initiale était 39°,7; à la fin de l'expérience, elle était de 38°,8.

Aucun phénomène morbide.

25 octobre. — L'animal se porte bien.

28 octobre. — Il continue à se porter très bien.

La température de cet animal s'est abaissée en dix minutes de

Les accidents mortels ne surviennent qu'après une injection contenant 6gr,31 d'urée par kilogramme d'animal, soit 82 grammes par kilogramme de sang (1), ce qui suppose 10 fois plus d'urée qu'on n'en a trouvé chez les malades ayant succombé, dit-on, à l'intoxication par cette substance. Il n'est donc pas admissible que l'urée soit l'agent toxique de l'urine.

Les expériences que je viens de citer paraissent en désaccord avec les recherches récentes de Gréhant et Quinquaud. La mort est arrivée, dans leurs expériences, après injection de 6 grammes d'urée par kilogramme d'animal, mais l'injection était faite dans le tissu cellulaire; or la surcharge du sang par l'urée n'aurait pu se produire que si toute la dose avait pénétré d'un coup dans la circulation, ce qui n'est guère possible par la voie sous-cutanée. Ces expériences, intéressantes au point de vue expérimental, sont sans application clinique.

Il faut 6gr,31 d'urée pour tuer 1 kilogramme d'animal; *pour tuer un homme* de 60 kilogrammes, il faudrait donc que son sang en recélât plus de 380 grammes à la fois. Or, 1 kilogramme d'homme ne fabriquant en vingt-quatre heures que

---

9 dixièmes de degré. La capacité calorifique des tissus étant 0,8, l'animal a donc perdu 1690 × 0,8 × 0,9 = 1216,8.

D'autre part, l'eau injectée, qui était à la température initiale de 16 degrés, s'est échauffée de 22°,8 et par conséquent a absorbé 100 × 22,8 = 2280.

L'eau a donc pris au corps de l'animal une quantité de chaleur plus considérable que celle qu'il a perdue pour descendre de 39°,7 à 38°,8; par conséquent, l'injection n'a pas produit la réfrigération en entravant les actes de la calorification; au contraire, il y a eu pendant la durée de l'injection une augmentation des actes de la calorification, puisque la température de l'animal est restée supérieure à celle qu'il aurait dû atteindre par le fait seul de la réfrigération due à l'injection.

(1) *Injection intra-veineuse d'une dose énorme d'urée. Mort.*

25 octobre 1884. — On injecte en 35 minutes, dans une veine de l'oreille d'un lapin pesant 1790 grammes, 113 centimètres cubes d'une solution aqueuse d'urée au 1/10e, soit 11gr,3 d'urée, soit par kilogramme 6gr,31, soit pour la masse totale du sang (137 grammes) 11gr,3, soit pour un kilogramme de sang 82gr,03.

$0^{gr},33$ d'urée, soit 20 grammes pour 60 kilogrammes, il faudrait, pour que sa mort fût due à la rétention d'urée, qu'il en fabriquât 19 fois plus ($\frac{380}{20}$ = 19) en vingt-quatre heures et n'en éliminât pas pendant ce temps, ou que, fabriquant la quantité normale, il restât 19 jours sans rien éliminer.

On a incriminé l'*acide urique* comme cause de la toxicité de l'urine. Mais il est fabriqué dans notre corps en quantité trop minime (50 à 60 centigrammes en vingt-quatre heures), et l'homme goutteux peut avoir des centaines de grammes d'urate dans ses tophus sans en être intoxiqué. D'ailleurs j'ai pu expérimentalement injecter dans le sang 30 centigrammes d'acide urique par kilogramme d'animal sans accidents notables; j'ai pu même injecter jusqu'à 64 centigrammes d'acide urique en solution dans 160 centimètres cubes d'eau additionnée de la quantité de soude nécessaire pour produire la dissolution (1).

Au 35e centimètre cube apparaissent les premiers troubles respiratoires. La respiration est plus lente.

Au 58e centimètre cube, convulsions légères et trémulations se renouvelant de temps à autre. La respiration se ralentit encore.

A la fin de l'injection, l'animal est dans l'état comateux; il meurt dix minutes après la cessation de l'injection.

A l'autopsie, on trouve le sang brun noirâtre. Rien dans les poumons. Presque pas d'urine dans la vessie.

La quantité d'urée qui a été introduite dans le sang est environ 500 fois plus grande que celle que le sang contient à l'état normal. On peut se demander si les accidents sont dus à la toxicité de cette solution ou à son degré de concentration, qui aurait pu modifier les conditions physiques des globules sanguins ou des cellules des tissus.

(1) *Expérience relative à la toxicité de l'acide urique.*

8 mars 1886. — On prend 1 gr. d'acide urique qu'on a dissous avec 1^{cc} de lessive de soude et de l'eau distillée. On obtient 250^{cc} de liquide. On fait passer un courant de CO^2 jusqu'à ce qu'il se fasse un trouble apparent. On redissout avec une trace de soude; on filtre.

Lapin, 1560^{gr}; injection dans les veines de l'oreille des 250^{cc}. L'animal a reçu 1^{gr} d'acide urique, soit par kilogr. 0,641; il a reçu comme liquide $160^{cc},35$. Il ne meurt pas. Détaché, il est seulement malade.

Urine alcaline, trouble, contenant du sang. Chauffée, cette urine

L'animal est mort tardivement, et une expérience comparative dans laquelle j'ai injecté la même quantité d'eau et de soude sans acide urique m'a prouvé que la mort était uniquement imputable à l'excès du véhicule (1). En résumé, 1 kilogramme d'homme fabrique en vingt-quatre heures 8 milligrammes d'acide urique; nous sommes loin de compte pour expliquer avec cet agent l'intoxication que produisent 10 et 20 centimètres cubes d'urine.

---

s'éclaircit un peu. L'albumine se précipite. On filtre à chaud. Par refroidissement elle se trouble de nouveau d'une façon très notable et donne un abondant précipité d'urate basique. On filtre. Dans le liquide limpide, on verse un peu d'acide acétique; on a de nouveau un abondant précipité d'urate acide. La réaction de la murexide est très nette.

1 heure 3/4 après, convulsions très intenses se répétant jusqu'à la mort, 2 heures 20 minutes après le début de l'expérience.

Autopsie. Nombreux foyers d'apoplexie pulmonaire. Rien dans les autres viscères.

(1) *Expérience faite comparativement avec la même quantité de lessive de soude sans acide urique.*

10 mars. — On fait une solution de 1^{cc} de la même lessive de soude qui avait servi pour l'expérience précédente dans une quantité d'eau distillée suffisante pour faire 250^{cc}. On fait passer un courant de CO^2, jusqu'à neutralisation, et on injecte dans les veines d'un lapin de 1460^{gr}. Il reçoit 236^{cc} de cette solution, soit 160^{cc} de liquide par kilogramme. L'injection est faite à 4 heures; elle a duré 15 minutes. A 7 heures 30, l'urine est sanguinolente, limpide, acide. Après coagulation de l'albumine par la chaleur, filtration et refroidissement, il ne se produit pas de précipité; il ne s'en produit pas non plus quand, dans ce même liquide filtré et froid, on ajoute de l'acide acétique. Mort dans la nuit.

La seule différence entre cette expérience et la précédente, c'est que le premier lapin a reçu de l'acide urique, tandis que le second n'en a pas reçu. Les résultats ayant été les mêmes dans les deux cas, il est clair que la mort doit être attribuée à cette quantité excessive de 160^{cc} d'eau injectée par kilogramme d'animal, et l'on sait que l'eau distillée produit la mort à partir de 122^{cc}. Donc, à 64 centigrammes par kilogramme, l'acide urique n'est pas toxique. J'ajoute qu'on n'introduira jamais dans les veines d'un animal plus d'acide urique que dans la première expérience, puisque cette dose d'acide urique saturait une quantité d'eau qui, à elle seule, est toxique.

On pourrait continuer la démonstration pour la *créatinine;* mais des expériences déjà anciennes de Ranke, de Schiffer, ayant établi qu'elle n'est pas toxique, nous dispensent d'insister actuellement. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette étude expérimentale.

Je me suis occupé du rôle que les matières colorantes et odorantes peuvent jouer dans la toxicité. L'évaporation qui enlève des *matières odorantes*, augmentant la toxicité de l'urine, les met suffisamment hors de cause.

Pour les *matières colorantes*, j'ai procédé de la manière suivante. J'estime le pouvoir toxique d'une urine par l'injection en nature; puis je la décolore par le charbon; j'injecte cette urine décolorée et je constate qu'elle a perdu presque le tiers de sa toxicité; une quantité égale à celle qui tuait ne produit plus que des accidents à peine perceptibles. Elle ne produit surtout plus la contraction pupillaire (1).

On pourrait donc être tenté de dire que l'un des agents toxiques de l'urine est une matière fixée par le charbon, et, comme les matières colorantes ont cette propriété, de leur attribuer un tiers de la toxicité de l'urine; mais la conclusion n'est pas nécessaire, car, en même temps que les matières

---

(1) *Injection intra-veineuse d'urine colorée et d'urine décolorée.*

4 décembre 1884. — 1° On injecte 65 centimètres cubes d'un mélange de l'urine de deux hommes sains, filtrée et neutralisée, dans les veines de l'oreille d'un lapin qui pèse 1650 grammes; soit 39 grammes par kilogramme.

On voit se produire une *contraction pupillaire très accentuée,* quoique non punctiforme.

L'animal, après l'injection, est très abattu. Température avant, 39°,2 : elle tombe à 38°,4, puis à 37°,8.

2° On injecte 102 centimètres cubes de *la même urine*, *après l'avoir décolorée*, à un lapin pesant 1670 grammes; soit 61 grammes par kilogramme.

La pupille ne se contracte pas.

L'animal paraît, après l'injection, bien moins malade que celui de l'expérience précédente. Température avant, 39°,2; après, 38°,6.

colorantes, d'autres substances peuvent s'être fixées sur le charbon.

Un seizième de la potasse est arrêté par le charbon; les alcaloïdes le sont presque en totalité. Si l'urine décolorée, qui a perdu le seizième de la potasse, a perdu en même temps le tiers de sa toxicité, il faut bien qu'il y ait dans l'urine quelque chose de toxique à côté de la potasse. Et si l'urine qui a perdu la totalité de ses alcaloïdes garde encore les deux tiers de sa toxicité, il faut bien que la toxicité ne réside pas tout entière dans les alcaloïdes. Quand on épuise par l'alcool le résidu sec de l'urine, on voit que l'extrait alcoolique, qui renferme vraisemblablement la majeure partie des alcaloïdes, est sensiblement moins toxique que le résidu insoluble dans l'alcool, qui ne doit contenir que peu d'alcaloïdes.

Donc le charbon enlève à l'urine la substance qui fait contracter la pupille, mais non tous ses principes toxiques.

Poursuivons l'analyse des propriétés toxiques de l'urine au moyen des extraits et en adoptant la méthode dichotomique.

On fait évaporer une quantité déterminée d'urine dont la toxicité était connue; le résidu sec est lavé à plusieurs reprises à l'alcool absolu, puis on fait évaporer à siccité l'ensemble des liqueurs alcooliques. On obtient ainsi deux extraits, l'un contenant les matières solubles dans l'alcool, l'autre les matières insolubles dans l'alcool. Ces deux extraits étant dissous dans l'eau, on possède deux solutions : l'une, représentant les substances de l'urine solubles dans l'alcool; l'autre, les substances insolubles dans l'alcool. On expérimente la toxicité de ces deux extraits. On constate que tous deux sont toxiques, mais de façons différentes (1).

---

(1) *Injection dans les veines d'un lapin de l'extrait aqueux d'urine normale insoluble dans l'alcool. Mort.*

11 novembre 1884. — On prend 200 centimètres cubes sur la totalité des 1300 centimètres d'une urine normale émis en vingt-quatre heures. On a évaporé à siccité sur le bain-marie au chlorure de calcium ; le résidu a été lavé à l'alcool absolu; tous les liquides alcooliques réunis, filtrés, ont été distillés dans la cornue à siccité,

La toxicité diffère suivant les individus qui ont fourni les urines. Celle de chacun des extraits est moindre que celle de l'urine totale. Leur modalité toxique est différente.

Ainsi la solution d'extrait sec des MATIÈRES SOLUBLES DANS L'ALCOOL produit la *somnolence*, le *coma* profond, la *diurèse;* elle ne provoque pas une diminution notable de la calorification (la faible quantité de calorique perdue équivaut seulement à la mise en équilibre de température de la quantité de liquide nécessaire pour injecter l'extrait); elle ne détermine pas le myosis; mais, chose nouvelle, elle détermine la *salivation*, une salivation de trois quarts d'heure, au moins égale à celle que produit le jaborandi.

Voilà un fait au premier abord inexplicable. Comment une partie de l'urine peut-elle produire ce que ne produit pas la totalité? — Il faut probablement, pour faire saliver, une quantité déterminée de la matière sialogène soluble dans l'alcool, et il n'existe qu'une quantité insuffisante de cette matière sialo-

---

le résidu est l'extrait soluble dans l'alcool. Le résidu des lavages à l'alcool repris par l'eau représente les matières de l'urine insolubles dans l'alcool. Cette solution aqueuse du résidu insoluble dans l'alcool occupe un volume de 48 centimètres cubes. Il est introduit par injection intra-veineuse chez un lapin pesant 1610 grammes.

A partir du 12e centimètre cube, l'animal est pris de convulsions toniques avec redressement de la tête. Ces convulsions disparaissent rapidement, dès qu'on interrompt l'injection.

A 42 centimètres cubes, l'animal est pris d'une convulsion tonique violente avec opisthotonos, tremblement vibratoire; il meurt.

A aucun moment il n'a présenté de contraction de la pupille, excepté aussitôt après la mort.

Température avant l'injection, 39°,2.

Température au moment de la mort, 38°,6.

Les accidents ont commencé à se produire à partir de 31 grammes d'urine par kilogramme, et la mort est survenue quand on a eu injecté l'extrait insoluble de 108 grammes d'urine.

Injection intra-veineuse de l'extrait alcoolique d'urine normale. Mort.

11 novembre 1884. — Des 200 grammes d'urine traités comme

gène dans la quantité d'urine totale qui suffit à amener la mort.

Expérimenté à son tour isolément, l'extrait des MATIÈRES INSOLUBLES DANS L'ALCOOL produit le *myosis*, comme l'urine en nature, et la *convulsion*, qu'on n'obtient jamais avec l'extrait des matières solubles dans l'alcool et qu'on obtient exceptionnellement avec l'urine totale. Les convulsions sont un phénomène plus tardif, il faut une plus grande quantité d'extrait insoluble dans l'alcool pour déterminer la convulsion que pour faire contracter la pupille. On observe en outre la *diminution de la calorification*. Mais on n'obtient ni le coma, ni la diurèse, ni la salivation.

Ainsi nous sommes conduits à admettre la pluralité des matières toxiques de l'urine. La tendance qu'on a eue à assimiler l'intoxication par les urines à celle que produisent certains alcaloïdes n'est pas justifiée. La muscarine par exemple

---

il a été dit dans l'expérience précédente, on prend l'extrait soluble dans l'alcool. Cet extrait, contenant 3gr,90 d'urée, est dilué dans de l'eau distillée de manière à avoir un volume de 39 centimètres cubes. L'urée s'y trouve donc au 1/10e. On injecte 33 centimètres cubes de cette solution dans les veines d'un lapin qui pèse 1870 grammes.

On voit *la pupille se rétrécir* rapidement. Dès le 10e centimètre, elle est notablement rétrécie; à partir de ce moment, son diamètre oscille, mais jusqu'à la fin de l'injection elle reste moins large qu'à l'état normal. A ce point de vue, cette expérience est exceptionnelle. D'ordinaire la pupille se contracte plus par l'extrait aqueux que par l'extrait alcoolique.

L'animal n'a pas de convulsions, mais il tombe graduellement dans un état de somnolence, reste immobile, couché sur le flanc. Sa pupille se dilate graduellement et devient très large. Pendant cet état comateux, le lapin salive et urine abondamment.

La température initiale, qui était de 39°,4, tombe en quelques minutes (10 au plus) à 38°,8.

Dans cette expérience, la contraction de la pupille était manifeste sous l'influence de l'extrait soluble de 27 grammes d'urine pour 1 kilogramme.

Les derniers accidents ont correspondu à l'injection de l'extrait soluble de 90 centimètres cubes d'urine par kilogramme.

12 novembre. L'animal est mort dans la nuit.

Rien de spécial à l'autopsie.

produit le myosis et la salivation; or nous voyons ces deux phénomènes se dissocier, quand on expérimente séparément avec l'extrait des matières solubles et avec celui des matières insolubles dans l'alcool.

Nous pouvons dire encore que le coma, la diurèse, la salivation ne sont pas produits par les matières minérales, dont une très faible part (quelques sels de potasse) passe dans le lavage alcoolique; — que les convulsions, le myosis, l'abaissement de la calorification ne sont pas attribuables à la masse des matières organiques, qui ont été entraînées par le lavage à l'alcool.

Le coma, que produisent les matières solubles dans l'alcool, n'est jamais causé par l'urée. Celle-ci ne détermine avant la mort d'autre phénomène que la diurèse; elle n'abaisse pas la calorification et ne peut tuer, nous l'avons vu, qu'à des doses énormes en s'opposant à l'osmose.

Voilà ce que je puis vous dire. Quant à répondre à d'autres questions sur la part qui revient à tel ou tel corps chimiquement défini dans la production de chacun des symptômes observés après les injections d'extraits, je ne le puis.

Je ne sais quelle est la substance qui, passant avec l'urée dans le lavage alcoolique, produit le coma.

La diurèse appartient à l'urine en nature, à la partie de l'extrait soluble dans l'alcool, comme à l'urée, qui, expérimentée isolément, est certainement diurétique. Je puis donc penser que c'est l'urée qui est la cause de la diurèse.

La salivation? — L'urée ne l'augmente pas. Le sang, qui a un pouvoir sialogène plus grand que l'urine, renferme beaucoup moins d'urée. Je ne sais quelle est la substance qui produit la salivation; je puis dire seulement qu'on la trouve aussi dans le sang, dans les muscles, dans le foie.

Qu'est-ce qui produit le myosis, les convulsions? Sont-ce les matières minérales? — On est tenté de le dire. Pourtant l'urine décolorée, qui a perdu peu de matières minérales, ne détermine plus ni les convulsions, ni le myosis.

Expérimentalement, après la carbonisation de l'extrait, la

dissolution du résidu qui ne contient plus que les matières minérales ne produit non plus ni les convulsions, ni le myosis. Le myosis ne se produit jamais; mais, si l'on injecte plus de matières minérales que n'en contenait la masse d'urine qui a tué sans convulsions, on peut arriver à tuer, et alors la mort est toujours précédée par des convulsions.

On pourrait objecter à cette expérience que la carbonisation a pu volatiliser certains sels minéraux ou changer leur état chimique. Mais la carbonisation n'est pas la calcination; d'ailleurs, en expérimentant avec les bases fixes, la soude et la potasse, on peut apprécier les effets directs de ces substances.

La soude est convulsivante; neutralisée par l'acide carbonique, c'est-à-dire sous la forme de bicarbonate de soude en solution diluée, elle facilite les hémorrhagies, en rendant le sang plus fluide, comme l'avait vu Magendie, et comme je l'ai de nouveau établi expérimentalement en 1869. De grandes convulsions surviennent à la dose de 1gr,20 par kilogramme d'animal, et la mort à 2gr,50. Or l'urine contient tout au plus 8 grammes de sels de soude par litre, c'est-à-dire 48 centigrammes par 60 centimètres cubes d'urine. L'urine renferme donc à peine la moitié de la soude capable de produire les convulsions, le quart de celle qu'il faudrait pour amener la mort.

La potasse est infiniment plus toxique. Le bicarbonate de potasse détermine la mort avec des convulsions violentes à faibles doses, à 5 centigrammes par kilogramme d'animal, et les convulsions commencent à la dose de 3 centigrammes. La potasse est 44 fois plus toxique que la soude; mais, si l'on trouve 2 grammes de sels de potasse par litre d'urine, c'est-à-dire 12 centigrammes par 60 centimètres cubes, ce n'est pas à l'état de bicarbonate de potasse, mais de chlorure, sulfate et autres sels de potasse, qui sont moins toxiques et dont nous rechercherons plus tard le degré de toxicité. On peut néanmoins admettre que la potasse est à la limite de la toxicité. S'il en arrive dans le sang un excès, même peu considérable, les convulsions et la mort peuvent en être la conséquence.

Quand on injecte la solution des matières minérales obtenues, non par carbonisation, mais par calcination, on observe quelquefois ce résultat paradoxal : pour tuer, il faut moins de ces matières qu'il n'y en a dans la quantité d'urine en nature dont l'injection produit la mort. Cela tient, je pense, à ce que la calcination a transformé en carbonates une partie des sels alcalins, et que, pour une même quantité de soude ou de potasse, les carbonates de ces bases sont deux et trois fois plus toxiques que les chlorures, sulfates ou phosphates.

L'ammoniaque est toxique, moins que la potasse, mais plus que la soude; à 15 centigrammes par kilogramme, l'ammoniaque, comptée comme substance anhydre et neutralisée dans l'eau par l'acide carbonique, produit la convulsion, puis la mort. Mais l'urine normale ne contient que des quantités douteuses d'ammoniaque.

En résumé, parmi les substances minérales, la potasse est la seule qui donne peut-être sa note dans le concert toxique.

J'ai fini de vous dire ce que je sais sur la part qui revient dans la toxicité des urines à chacune des subtances que nous soupçonnons; j'ai dit ce que je sais, mais non ce qu'on devrait savoir; l'analyse et l'isolement des divers principes toxiques de l'urine devront certainement dans l'avenir être poussés plus loin.

SIXIÈME LEÇON

(18 avril 1885)

PRINCIPES TOXIQUES DES URINES
LEUR ROLE DANS LA PRODUCTION DE L'URÉMIE.

Récapitulation des sept substances toxiques de l'urine normale. — Substance diurétique qui est vraisemblablement l'urée. Rôle utile de l'urée. — Substance narcotique. — Substance sialogène dont l'action ne se manifeste point après les injections d'urine en nature, parce qu'elle s'y trouve masquée par des substances plus toxiques. — Deux substances convulsivantes. Substance convulsivante organique, dont l'action physiologique est masquée habituellement par son association à la substance narcotique. — Substance qui contracte la pupille. — Substance hypothermisante par diminution de la calorification. — Matière convulsivante minérale : c'est la potasse. — Neutralisation de son action par la matière qui produit la narcose. — Analyse des causes de mort après la néphrectomie double.

Comparaison des symptômes cliniques de l'urémie et des propriétés physiologiques des substances toxiques de l'urine. — Coma ou convulsions; causes de la forme comateuse, convulsive ou mixte. — Dyspnée. — Myosis; importance de ce signe au point de vue du diagnostic de l'urémie. — Salivation. — Hypothermie.

Diminution de la sécrétion urinaire quand l'urée cesse d'être fabriquée ou est retenue dans l'organisme. Réhabilitation de l'urée. — Substances toxiques accessoires de l'urine, sels de soude, alcaloïdes.

Après avoir terminé l'analyse physiologique des principes toxiques de l'urine, si nous récapitulons les substances que nous avons dissociées, nous en trouvons *sept*.

Il y a une première substance *diurétique*, fixe, de nature organique puisqu'elle est détruite par la chaleur; elle ne se fixe pas sur le charbon, elle est soluble dans l'alcool et on la trouve mélangée dans l'extrait alcoolique avec d'autres substances qui ont des propriétés différentes. Cette substance possède, outre les caractères précédents, la propriété que l'expérimentation permet d'attribuer à l'urée, celle d'augmenter la quantité des

urines. Nous avons donc le droit de dire que cette substance diurétique contenue dans l'urine normale n'est autre que l'*urée*.

Ainsi l'urée, bien qu'elle soit un produit de désassimilation, joue un rôle utile dans l'économie ; elle possède la propriété de forcer la barrière rénale, d'emporter en s'évadant de l'organisme et son eau de dissolution et d'autres matières toxiques qu'elle entraîne avec elle. Sans doute l'urée est toxique elle-même ; elle l'est comme toute autre substance, comme l'eau même, qui, introduite à dose suffisante dans l'organisme, peut tuer.

Mais à quelle dose l'urée est-elle toxique? A dose énorme ; il faut, pour entraver les fonctions de l'organisme, introduire dans les veines de 5gr,5 à 6gr,3 d'urée par kilogramme du poids de l'animal. Dans les expériences où nous avons tué des lapins par injection d'urée, il en a fallu de 71gr,5 à 82 grammes pour 1000 grammes de sang. Il y a donc peu de corps dans l'organisme aussi faiblement toxiques que l'urée, si l'on excepte l'albumine et l'eau qui existent naturellement dans le sang. Le sucre est plus toxique; on ne peut expérimentalement en introduire guère plus de 5 grammes par kilogramme, 65 grammes par litre de sang. Cependant, pour tuer immédiatement par injection intra-veineuse d'un liquide sucré, il faut introduire jusqu'à 10 grammes par kilogr. de lapin, soit 130 grammes par kilogr. de sang. Dans le sang pathologique il peut y avoir 8 grammes de sucre par kilogramme de sang; mais, dans le sang pathologique, l'urée a été trouvée en quantité au moins égale. Parmi les substances minérales, les éléments même les plus inoffensifs, le bicarbonate de soude, qu'on prescrit si facilement en thérapeutique, ne peut être injecté à plus haute dose que 2gr,50 par kilogramme d'animal, 32 grammes par kilogramme de sang. Pour tuer 1 kil. de lapin il faut 5 grammes de chlorure de sodium, 6 grammes de phosphate de soude, 9 grammes de sulfate de soude. L'urée a donc à peu près la toxicité des sels les plus inoffensifs.

On pourra dire que l'urée, provoquant la sécrétion rénale, s'élimine rapidement et que cette élimination rapide nous pro-

tège contre son pouvoir toxique. La réponse à cette objection se trouve dans la néphrectomie suivie d'injection d'urée, expérience déjà faite par Bernard. Dans l'une de mes expériences d'injection intra-veineuse d'urée chez le lapin, l'animal est mort après l'introduction de 6gr,31 d'urée par kilogramme, il n'avait pas uriné pendant l'expérience et à l'autopsie la vessie était vide. D'ailleurs, quelle que soit l'activité de la circulation rénale, la rapidité avec laquelle la quantité d'urée que nous injectons se trouve introduite dans la circulation par notre méthode d'injection intra-veineuse, est telle que l'élimination n'a pas le temps de se faire et que les propriétés physiologiques de l'urée s'exercent immédiatement.

Nous avons rencontré ensuite dans l'urine une substance véritablement toxique. Celle-là est *narcotique*. Elle est fixe, de nature organique, ne se fixe pas sur le charbon, est soluble dans l'alcool et se trouve dans l'extrait alcoolique avec l'urée et d'autres substances. Ce n'est pas l'urée à coup sûr, puisque, dans les expériences faites avec l'urée, on ne voit pas celle-ci produire la narcose. Cette substance narcotique que contient l'urine, je ne puis vous la nommer. L'analyse chimique n'en a pas été faite. Nous ne pouvons encore la désigner que par l'énumération de quelques-uns des caractères physiques, chimiques et physiologiques que nous lui avons trouvés.

Une troisième substance est *sialogène;* elle détermine la salivation. Sa présence dans l'urine ne saurait être soupçonnée d'après les injections d'urine en nature; la quantité d'urine totale suffisante pour tuer ne contient pas cette substance sialogène à dose suffisante pour qu'elle produise son effet physiologique. On ne voit la salivation apparaître qu'après les injections d'une urine dépouillée d'une partie de ses substances toxiques, de celles qui amènent la mort trop rapidement sans laisser à la substance sialogène le temps de manifester sa propriété. Cette substance est fixe, organique, non fixée par le charbon, soluble dans l'alcool comme les précédentes, mais elle est distincte de l'urée aussi bien que de la substance narcotique. Elle vient certainement du corps, comme l'urée; car on la trouve dans le

sang, le foie, les muscles en plus grande quantité que dans les urines; mais l'urée ne se trouve qu'en proportion minime dans les extraits du sang et des muscles. Nous ignorons encore son nom et sa nature chimique. Mais nous ne sommes qu'au seuil des découvertes qui restent à faire dans l'analyse chimique des urines. Nous avons seulement réussi jusqu'ici à diviser l'urine en plusieurs départements, dans chacun desquels un jour on isolera ces corps dont nous ne pouvons que soupçonner la présence.

On trouve dans l'urine deux substances douées de propriétés *convulsivantes*. L'une est fixe, organique, puisqu'elle est détruite par la carbonisation; d'ailleurs elle est retenue par le charbon; elle n'est donc pas minérale. Elle est insoluble dans l'alcool. Elle pourrait appartenir au groupe des matières colorantes à la façon desquelles elle se comporte. Ce n'est vraisemblablement pas un alcaloïde, puisqu'elle est insoluble dans l'alcool, aussi bien à l'état de sel qu'à celui de base. Cette matière organique qui détermine la convulsion se trouve en moindre quantité dans l'urine de la veille que la matière narcotique, ou elle est d'une moindre activité physiologique; et, si les injections d'urine normale ne produisent pas souvent la convulsion, c'est probablement parce que la substance narcotique tue l'animal avant que la substance convulsivante ait pu manifester sa propriété. Il faut, pour produire la convulsion, enlever d'abord à l'urine le poison qui tue rapidement. Cette substance convulsivante, nous ignorons aussi son nom.

Puis vient une substance *qui contracte la pupille;* fixe, organique, s'attachant au charbon, non minérale par conséquent, elle est comparable en certains points à la matière convulsivante. On pourrait supposer qu'elle se confond avec elle, c'est-à-dire qu'une même substance serait douée de deux propriétés. On pourrait encore se demander si ce n'est pas une matière colorante ou un alcaloïde. Matière colorante? il est possible; alcaloïde? probablement non, pour la même raison que nous avons donnée à propos de la matière convulsivante. Il n'est pas probable qu'elle se confonde avec la précédente; car toutes les

urines normales contractent la pupille, mais il en est fort peu qui déterminent des convulsions. Il faudrait admettre que la matière qui convulse le sphincter irien est plus énergique que celle qui amène les convulsions générales.

L'urine produit la contraction pupillaire à faible dose, dès 10 centimètres cubes, et en général amène la mort sans convulsion à la dose de 30 à 50 centimètres cubes. On devrait avec les urines convulsivantes à 60 centimètres cubes voir arriver tout de suite la contraction de l'iris, tandis que ce phénomène ne se montre qu'assez lentement.

La dissociation de ces deux effets physiologiques montre qu'ils appartiennent à deux substances différentes. Nous ne pouvons pas dire, plus que pour les autres substances toxiques, le nom de celle qui contracte la pupille.

Nous avons rencontré dans l'urine une substance *hypothermisante*. Celle-ci abaisse la température en diminuant la calorification, et non pas seulement comme tout liquide froid, qui, introduit dans l'organisme, lui soustrait une certaine quantité de calories pour se mettre en équilibre de température avec lui. Car, lorsqu'on injecte un liquide froid dans la circulation, on ne produit qu'un abaissement bien moindre de la température du corps; en réalité, dans ce cas, on stimule la calorification exactement comme par l'application externe du froid; l'organisme tend à refaire par une accélération des combustions intimes les calories qu'on lui a enlevées, et il en restitue réellement une partie. Après les injections d'urine, au contraire, l'animal se refroidit, non seulement comme après toute injection d'eau froide, parce que son organisme se met en équilibre de température avec le liquide injecté, mais parce que l'organisme perd une partie de son pouvoir calorificateur. Chaque unité de poids du corps fabrique en un temps donné moins de calories qu'à l'état normal.

La substance hypothermisante est une matière fixe, organique; l'ammoniaque possède aussi la propriété d'abaisser la température; mais celle dont nous parlons se fixe sur le charbon, elle n'est donc pas minérale.

Elle est insoluble dans l'alcool comme les précédentes. Ce peut être une des matières colorantes, ce n'est certainement pas la même matière que celle qui produit les convulsions, car on n'observe pas de proportion entre l'effet hypothermique et l'effet convulsivant, pas plus qu'entre ceux-ci et la contraction pupillaire. Il s'agit donc d'une matière ayant une individualité propre.

On trouve enfin dans l'urine une *autre matière convulsivante,* fixe, inorganique. C'est, pour le dire de suite, la potasse, dont on connaît depuis longtemps les propriétés toxiques et convulsivantes. On ne peut cependant lui attribuer uniquement les convulsions que produisent les injections d'urine; car, pour arriver à injecter la potasse à dose toxique, il faudrait injecter des quantités d'urine beaucoup plus considérables. Si l'on se débarrasse par le charbon d'une substance convulsivante qui tue trop rapidement, on peut voir arriver les convulsions tenant à la potasse. Si, en agissant sur l'extrait qui contient à la fois la matière convulsivante organique et la potasse, on détruit par le feu la matière organique, les convulsions se produisent encore, mais il faut parfois une quantité d'urine double, l'alcool, il est vrai, a emporté une partie de la potasse; quelquefois cependant il suffit, pour tuer en convulsions, d'injecter les matières minérales d'une quantité d'urine moindre que la quantité d'urine en nature qui produisait la mort sans convulsions. Ce résultat paradoxal, que j'ai signalé déjà et tenté d'interpréter dans la dernière leçon, pourrait s'expliquer aussi par l'action antagoniste de certaines substances organiques qui corrigent l'action convulsivante de la potasse.

En résumé, *il y a dans l'urine deux matières convulsivantes :* l'une *organique*, à effet rapide, qui tue avant que les convulsions causées par la potasse aient pu se produire; la seconde, la *potasse,* dont un sel, le chlorure de potassium, est convulsivant et toxique à 18 centigrammes par kilogramme d'animal.

Cette neutralisation d'une substance toxique par l'adjonction d'une autre se voit dans bien des circonstances : l'atropine peut neutraliser l'action physiologique de la pilocarpine. Dans les injections d'urine en nature, les propriétés convulsivantes des

sels de potasse sont neutralisées par leur mélange à la substance qui produit la narcose et le coma. Ainsi les urines contiennent les contrepoisons de certains de leurs poisons.

Quand on détruit l'extrait d'urine par le feu, l'action convulsivante du résidu est peut-être amoindrie par la volatilisation d'une partie de la potasse.

En tout cas, il y a lieu de tenir compte de la potasse dans les phénomènes toxiques consécutifs à la rétention des matières qui devraient être éliminées par les urines; car l'accumulation de la potasse peut aller plus rapidement que celle des autres substances provenant de l'organisme. Si, par suite du défaut d'élimination de la matière des urines qui ralentit la calorification, la désassimilation des tissus diminue, la potasse, qui continue à s'introduire dans l'organisme par les aliments et les boissons, peut se trouver bientôt en proportion prédominante et faire éclater les convulsions qui lui sont propres.

Ainsi, avec l'urée, l'urine contient sept substances toxiques.

Pour être exact, il faudrait dire que tout dans l'urine est toxique, tout, y compris l'eau et la soude; mais je dis sept, en n'y comprenant que les substances qui sont toxiques aux doses où l'urine normale en nature est toxique expérimentalement.

Dans cette analyse, si longue qu'elle puisse sembler, de la toxicité des urines, il n'y a encore qu'une ébauche, que la chimie sans doute achèvera à l'aide de méthodes plus perfectionnées.

Il nous suffit pour le moment d'avoir démontré expérimentalement que les urines emportent hors du corps des poisons, que le rein joue un rôle utile, qu'il est bien un émonctoire, que sa suppression doit être fatalement nuisible à l'économie, opinion ancienne que consacre le nom même d'émonctoire.

Est-il certain cependant que la suppression de la sécrétion urinaire doit être fatalement nuisible? Une première preuve paraît découler du fait que la mort suit invariablement la néphrectomie double; on dit que la mort est alors le résultat

d'une auto-intoxication. Mais l'argument n'est pas péremptoire. Il y a bien d'autres manières de mourir après la néphrectomie. Ne se pourrait-il pas que la mort fût causée alors par le défaut d'élimination d'eau, ou que les réflexes partis du plexus rénal irrité produisissent, par suite de changements dans l'élaboration de la matière du corps, des transformations de certains composés organiques, comme celle de l'urée en carbonate d'ammoniaque, ou que des composés nouveaux fussent créés par contre-coup et d'une façon indirecte? On a répondu à cette objection qu'après la néphrectomie on ne voit se produire ni anasarque ni œdème du cerveau; qu'on ne trouve pas dans l'organisme plus de carbonate d'ammoniaque; que les réflexes n'ont pu se produire, puisqu'on a supprimé, dans certaines expériences, leur voie de passage. Quelle que soit la valeur de cette argumentation, pour franchir le dernier pas qui nous sépare de la certitude, il faut que nous retrouvions dans les signes de l'urémie les caractères physiologiques propres aux matières toxiques de l'urine.

Le tableau clinique de l'urémie répond-il à ce désidératum?

L'œdème peut exister, mais il est rare.

On observe le coma et les convulsions, tantôt l'un, tantôt l'autre de ces symptômes; probablement parce que le rein n'offre pas la même résistance à toutes les substances qui le traversent. Dans la néphrite interstitielle et dans la parenchymateuse, il ne retient pas toujours les mêmes matières, sels, matières extractives, etc. : de ces différences dans sa perméabilité pour telle ou telle substance toxique pourrait bien résulter la prédominance de l'urémie comateuse ou de l'urémie convulsive ou de la forme mixte.

La dyspnée existe dans l'urémie, avec diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires.

Je puis signaler le myosis comme un des caractères constants de l'urémie. Dans l'évolution des phénomènes cholériques, on voit se succéder l'intoxication propre au choléra et l'intoxication urémique; quand celle-ci commence, le myosis apparaît : tous les cholériques anuriques ont la pupille con-

tractée. Le myosis avait déjà été signalé par Roberts comme l'un des signes de l'anurie.

La salivation a été observée par A. Robin dans l'urémie.

L'hypothermie a été regardée comme une de ses manifestations les plus ordinaires.

Que manque-t-il à ce tableau pour qu'il soit identique à celui que produit l'empoisonnement par les principes toxiques de l'urine? — Il ne manque que l'abondance de la sécrétion produite par l'élimination abondante de l'urée; car c'est l'urée qui est diurétique. L'urée ne peut plus, sur un rein malade, provoquer son action bienfaisante. D'ailleurs, quand l'urée n'est plus fabriquée dans le corps, le rein, même normal, cesse de manifester son fonctionnement : dans l'urémie hépatique, quand le foie ne fait plus d'urée, bien que le rein reste normal, on voit souvent apparaître les mêmes symptômes que s'il était devenu imperméable.

Nous sommes ainsi conduits à cette conclusion inattendue que l'urée, ce corps qui a été si longtemps l'épouvantail des médecins, nuit surtout..... quand il fait défaut.

Dans l'énumération des substances toxiques de l'urine, j'en ai négligé quelques-unes, ou parce qu'elles sont réellement peu toxiques, comme les sels de soude; ou parce qu'elles ne se trouvent dans l'urine qu'en très petite quantité : tels sont les alcaloïdes urinaires, par lesquels on a depuis peu tendance à expliquer les accidents toxiques des maladies en général, mais qui, bien que nombreux à l'état normal et à l'état pathologique, n'ont pas fait jusqu'ici leurs preuves au point de vue de la toxicité des urines normales. Ils sont, sans doute, au nombre de ces substances indéterminées et innommées dont j'ai essayé de faire l'analyse physiologique.

M. Gabriel Pouchet a dit en 1880 qu'ils étaient toxiques : il leur voyait produire chez les animaux la faiblesse musculaire, la stupeur, les convulsions, puis la mort avec le cœur en diastole. Mais il avait opéré avec l'extrait éthéré de quantités colossales d'urine et sur de très petits animaux.

Pour rester dans le domaine des choses applicables à la

pathologie, si, au lieu de s'adresser à la grenouille, on opère sur le lapin, on trouve que la toxicité de ces alcaloïdes est nulle aux doses où ils sont extraits de quantités d'urine qui puissent entrer en ligne de compte pour l'homme. La quantité d'urine qui serait capable de tuer un homme ne livre pas à l'éther assez d'alcaloïdes pour tuer un lapin.

Je crois n'avoir négligé dans cette analyse de la toxicité des urines que ce qui était négligeable. Les alcaloïdes des urines sont intéressants au point de vue physiologique de leur genèse, mais ne paraissent pas pouvoir expliquer à eux seuls l'intoxication par les urines normales.

SEPTIÈME LEÇON

(23 avril 1885)

ORIGINES DES SUBSTANCES TOXIQUES DE L'URINE
TOXICITÉ DU SANG ET DES TISSUS

Le sang est parcouru sans cesse par un courant de matière toxique, qui, venue des organes, s'élimine incessamment par les émonctoires; mais le sang ne doit jamais contenir à la fois à l'état normal qu'une quantité infinitésimale de poison. — Estimation de la toxicité du sang par l'expérimentation et le calcul. — Toxicité du plasma sanguin. Injections comparatives de sang à des animaux de même espèce et d'espèces différentes. Injections de sérum sanguin, d'eau distillée et de sérum artificiel. — Accroissement de la toxicité du sang par la destruction des globules, qui met en liberté de la potasse. — Toxicité des extraits aqueux et alcoolique de sang.

Toxicité des tissus et des organes. — Difficulté de cette recherche.

Toxicité de l'extrait de viande due aux sels minéraux, tels que la potasse, et à des substances organiques comme la créatinine. — Injections intra-veineuses d'extraits de muscles. L'extrait aqueux de muscles produit les convulsions, exceptionnellement le myosis. — L'extrait de muscles, dépouillé de la potasse qu'il contient, ne produit plus d'accident.

Toxicité de l'extrait de foie.

Toxicité de la bile. — Diverses explications proposées pour l'expliquer. — La toxicité des sels biliaires est moindre qu'on ne le croyait; ils n'agissent probablement qu'indirectement, en détruisant les éléments anatomiques et mettant en liberté des produits minéraux ou organiques de la désintégration cellulaire. — La cholestérine n'a qu'une toxicité insignifiante. — Les matières colorantes doivent jouer un rôle très important dans la toxicité de la bile, puisque celle-ci, une fois décolorée, est devenue beaucoup moins toxique. Toxicité de la bilirubine.

Nous devons aborder maintenant le problème de l'origine des substances toxiques que contient l'urine. D'OU L'URINE TIRE-T-ELLE SA TOXICITÉ?

Nous avons établi que l'organisme forme des produits toxiques et que le rein en élimine. Il s'agit de démontrer si, en deçà du rein, dans le sang et dans les tissus, il y a quelque chose de toxique.

A priori, il est inadmissible physiologiquement que le sang normal soit toxique. S'il l'était, l'animal ne pourrait vivre.

On comprend que l'urine puisse être toxique, elle qui se trouve comme en dehors de l'organisme, dans un réservoir où elle ne peut être résorbée à l'état normal; mais le sang, lui, ne saurait l'être, circulant dans des canaux qui ne s'opposent pas à sa diffusion dans les tissus. Si le sang n'est pas toxique, c'est parce que l'urine normale l'est et lui enlève incessamment sa toxicité.

Car le sang est parcouru incessamment par un courant de matière toxique. Il est vrai que le poison ne s'y trouve jamais qu'à dose inoffensive. Il y a moins de matière toxique dans le sang que dans les organes. Les éléments anatomiques créent des matières qui, retenues, entraveraient leur vie; mais ces matières en sortent peu à peu pour pénétrer dans le sang. La quantité de matière toxique éliminée par les reins en vingt-quatre heures est bien sans doute la moitié de ce qui est nécessaire pour tuer la totalité du corps, et le sang a bien reçu cette quantité en vingt-quatre heures; mais l'élimination en est incessante, et à chaque instant du jour le sang ne contient jamais à la fois que des fractions infiniment petites de poison.

L'estimation de ces fractions peut être faite pour l'unité de temps, c'est-à-dire pour une révolution totale du sang, soit environ 47 secondes, en tenant compte de certaines révolutions plus lentes qui s'accomplissent dans certains départements du système vasculaire.

Un homme de 65 kilogrammes émet en vingt-quatre heures 1350 centimètres cubes d'une urine qui tue 1 kilogramme de lapin à la dose de 45 centimètres cubes. Cet homme élimine donc en vingt-quatre heures, par ses urines, de quoi tuer $\frac{1350}{45} =$ 30 kilogrammes de matière vivante.

La masse du sang de cet homme est de $\frac{65}{13} = 5$ kilogrammes.

Les 5 kilogrammes de sang de cet homme sont donc traversés en vingt-quatre heures par une quantité de poison capable de tuer 30 kilogrammes.

Le nombre des révolutions circulatoires totales étant de

1850 en vingt-quatre heures, à chaque révolution totale les reins enlèvent aux 5 kilogrammes de sang une quantité de poison capable de tuer $\frac{30}{1850}$ et à 1 kilogramme de sang $\frac{30}{1850 \times 5} =$ $0^{k},003243$ ou $3^{gr},243$.

Si, pendant une révolution totale, chaque kilogramme de sang se décharge d'une quantité de poison capable de tuer $3^{gr},243$ d'animal, dans le même temps cette masse de poison sera fournie à chaque kilogramme de sang par l'organisme, l'apport étant égal à la sortie. Il en résulte que le sang doit contenir constamment au minimum cette quantité de poison. Il doit même en contenir plus : car le sang ne se dépouille dans l'émonctoire rénal, à chaque révolution circulatoire, que par une fraction de sa masse. Il est probable qu'il y a dans le sang plus de substance toxique que cette minime portion qui y pénètre et qui en sort pendant les 47 secondes d'une révolution totale; qu'il y a une réserve de substances toxiques circulant avec le sang. L'analogie va nous montrer qu'il doit en être ainsi, et nous permettra d'apprécier hypothétiquement l'importance de cette réserve.

Un homme de 65 kilogrammes élimine en vingt-quatre heures dans 1350 centimètres cubes d'urine 1300 grammes d'eau et 24 grammes d'urée. Dans une révolution circulatoire totale, il élimine 1850 fois moins de chaque substance, soit $0^{gr},7$ d'eau et $0^{gr},01297$ d'urée. Ces quantités d'eau et d'urée sont livrées par 5 kilogrammes de sang. 1 kilogramme de sang livre donc pendant une révolution totale 5 fois moins, soit $0^{gr},14$ d'eau et $0^{gr},002592$ d'urée.

Or ce kilogramme de sang ne livre ces quantités de substances que par sa partie liquide, par son plasma qui ne constitue que la moitié de la masse du sang; et les 500 grammes de plasma de 1 kilogramme de sang ne contiennent que 450 grammes d'eau et $0^{gr},16$ d'urée.

Calcul fait, pendant une révolution totale, le sang perd $\frac{1}{3214}$ de l'eau de son plasma et $\frac{1}{62}$ de l'urée de son plasma, ce qui prouve, comme je l'ai établi en 1872, que l'urée s'élimine par le rein 52 fois plus vite que l'eau ($\frac{3214}{62} = 52$).

Si la vitesse de l'élimination du poison sanguin était égale à

celle de l'urée, 1 kilogramme de sang devrait contenir 62 fois la quantité de poison que ce kilogramme de sang élimine en une révolution totale; et, comme cette quantité éliminée est capable de tuer 3gr,243 de matière vivante, 1 kilogramme de sang devrait contenir assez de poison pour tuer $3{,}243 \times 62 =$ 201 grammes de matière vivante, ce qui représente une toxicité minime.

Si, au contraire, la vitesse de l'élimination du poison était égale à celle de l'eau, la quantité de matière toxique renfermée dans 1 kilogramme de sang devrait être 3214 fois la quantité éliminée par ce kilogramme de sang pendant une révolution totale. 1 kilogramme de sang serait donc capable de tuer $3{,}243 \times 3214 =$ 10 423 grammes de matière vivante. Ce résultat n'est pas absurde; cette toxicité maximum ne serait pas incompatible avec la vie. Avec une telle toxicité de son sang, l'animal s'empoisonnerait lui-même si 1 kilogramme de ce sang était distribué à 10 kilogrammes de son corps; mais en réalité 1 kilogramme de sang est distribué à 13 kilogrammes de l'organisme. Il est d'ailleurs extrêmement probable que la toxicité réelle du sang est moindre et qu'elle est comprise entre ces deux extrêmes.

Ces calculs hypothétiques ne nous indiquent que les limites extrêmes de la toxicité possible du sang. On peut heureusement aborder la question par le côté expérimental. L'injection de sang d'un animal dans les veines d'un autre animal peut produire la mort sans que cette mort soit attribuable à l'embolie, et sans que l'augmentation de la masse du sang puisse être incriminée. L'injection de 25 centimètres cubes de sang, par kilogramme d'animal, provoque régulièrement la mort. Ce qui prouve que cette mort est le résultat d'une intoxication, c'est que la dose mortelle varie suivant le point de l'appareil vasculaire où ce sang a été puisé. Si, au lieu de le prendre dans le système veineux général, on le prend dans la veine porte, il suffit, pour provoquer la mort, de 14 centimètres cubes au lieu de 25, ce sang étant chargé des poisons putrides et biliaires puisés dans l'intestin et n'en ayant pas encore été dépouillé par

le foie. Or un kilogramme d'animal renferme $\frac{1000}{13} = 77$ grammes de sang. Après l'injection de 25 grammes de sang, ce kilogramme contient 102 grammes et alors l'animal meurt. On peut donc dire que 102 grammes de sang suffisent pour tuer un kilogramme d'animal. En d'autres termes, un kilogramme de sang veineux renferme, à l'état normal, assez de poison pour tuer 9804 grammes de matière vivante.

Ces conclusions seraient rigoureusement exactes si le sang injecté provenait d'un animal de même espèce que celui auquel on l'injecte. Or, dans mes expériences, c'est le sang du chien qui a été injecté au lapin. J'ai des raisons de croire que le sang est plus toxique pour un animal d'une autre espèce que pour un animal de même espèce. Dans les études expérimentales relatives à la transfusion, on avait bien dit que le sang d'une espèce est un poison pour une autre espèce animale; mais on n'avait pas fait l'estimation du degré de cette toxicité, et on partait toujours de ce point de vue faux que le sang d'un animal n'est pas toxique pour un animal de même espèce. Tandis que le sang du chien tue le lapin à la dose de 25 centimètres cubes par kilogramme, j'ai reconnu que le sang du chien injecté au chien à la dose de 30 centimètres cubes ne produit qu'un malaise passager, et que chez le lapin, pour produire la mort, il faut injecter 126 centimètres cubes de sang de lapin. Ce chiffre est considérable; il est vrai qu'il s'agissait d'une injection de sang artériel. La mort est survenue en convulsions, avec contraction pupillaire modérée; les urines ne contenaient que des traces d'albumine, pas de sang et pas d'hémoglobine. Il n'y avait d'hémorrhagies dans aucun organe, sauf des foyers emboliques assez nombreux, mais très petits, d'apoplexie pulmonaire, auxquels la mort ne saurait être attribuée, le rythme respiratoire n'ayant pas été modifié avant la convulsion finale qui a été très courte. Dans cette expérience, l'animal est mort quand chaque kilogramme de son corps était irrigué par $77 + 126 = 203$ grammes de sang. D'où l'on déduit par le calcul qu'un kilogramme de sang de lapin est capable de tuer 4926 grammes de lapin, en chiffres ronds 5 kilogrammes. D'où

l'on déduit encore, si vous voulez vous reporter aux calculs indiqués tout à l'heure, que, par les reins, les poisons du sang doivent s'éliminer 2 fois plus vite que l'eau, mais 26 fois plus lentement que l'urée. Cette remarque n'est pas sans intérêt : elle montre que si le rein ne peut pas être suppléé pour l'élimination de l'urée, il peut l'être pour l'expulsion des poisons sanguins, et que, dans les cas d'auto-intoxication, les grandes spoliations séreuses ou simplement aqueuses pourraient ne pas être sans quelque utilité. Une dernière conclusion à tirer de cette expérience, c'est que, pour que la mort se produise par auto-intoxication, il suffit que la quantité des poisons du sang devienne deux fois et demie plus grande que la quantité normale.

Je vous fais assister aux diverses phases par lesquelles j'ai passé dans cette étude de la toxicité du sang : l'hypothèse, le calcul, l'expérimentation, et je ne fais aucune difficulté de reconnaître que des expériences ultérieures m'ont obligé à admettre que le sang a une toxicité encore moindre que celle qui semble devoir être déduite de l'expérience précédente. Dans le sang, le plasma seul peut être toxique. Les cellules vivantes retiennent en elles les matières inertes ou nuisibles qui les constituent. Pour que les poisons puissent agir, il faut de toute nécessité qu'ils soient en solution ; il faut qu'ils puissent dialyser du sang dans les tissus ; il faut qu'ils soient dans la partie liquide, non vivante, dans le plasma. Il y avait donc lieu d'expérimenter la toxicité du sérum sanguin. J'ai extrait de dix lapins, par saignées artérielles, 600 grammes de sang ; le caillot, après un séjour de vingt-quatre heures dans la glacière, m'a fourni 260 grammes d'un sérum limpide à peine teinté. Ce sérum a été filtré, puis injecté dans les veines d'un lapin. L'animal est mort après avoir reçu 125 centimètres cubes de sérum par kilogramme. La mort a été précédée par une contraction notable, mais non punctiforme, de la pupille, par de l'exorbitisme, par de la dilatation des veines superficielles, et, aux derniers moments, par la perte des réflexes oculaires, par des convulsions et un écoulement spumeux sanguinolent par les narines. Les poumons volumineux, mais pâles, étaient piquetés d'apoplexie pul-

monaire. Il n'y avait d'hémorrhagies en aucun autre point du corps. Les urines ne renfermaient ni sang, ni albumine. Le cœur a continué à battre assez longtemps après la mort.

Le sérum constituant environ la moitié de la masse du sang, j'ai injecté, dans cette expérience, le poison dissous de 250 grammes de sang. L'animal avait déjà dans ses vaisseaux, avant l'injection, 77 grammes de sang. Quand il est mort, ses tissus avaient à leur disposition, par kilogramme de son poids, le poison de 327 grammes de sang; d'où je suis porté à conclure qu'un kilogramme de sang est capable de tuer environ trois kilogrammes d'animal.

La mort, dans cette expérience, a-t-elle été due uniquement à la toxicité du sang? je n'oserais l'affirmer. Je suis obligé de tenir compte du piqueté apoplectique du poumon et du suintement sanguin par les narines qui évoquent l'idée d'hémorrhagies pléthoriques et qui forcent à se demander si l'augmentation énorme de la masse du sang n'a pas été la cause de la mort. Remarquez, en effet, que l'animal est mort après avoir reçu dans ses veines 125 centimètres cubes de sérum, comme l'animal de la précédente expérience après avoir reçu 126 centimètres cubes de sang défibriné. Remarquez enfin que l'eau distillée provoque la mort quand on en introduit dans les vaisseaux plus de 122 centimètres cubes. Vous pourriez conclure de ce rapprochement que le sang est moins toxique que l'eau pure. Il n'y a là qu'une apparence, en même temps qu'un abus de langage. L'eau n'est pas toxique à proprement parler et un liquide qui tue à dose plus considérable que l'eau peut être toxique. L'eau ne tue pas par sa composition chimique, par toxicité; elle ne tue pas non plus par action mécanique, par pléthore; elle tue par action physique, en gonflant les globules et en dissolvant l'hémoglobine. Si vous voulez savoir à quel point il faut augmenter la masse du sang pour que la mort s'ensuive, quelle est la limite à laquelle la pléthore devient mortelle, il faut, comme je l'ai fait, injecter dans les veines de l'eau additionnée d'un sel peu toxique, en telle proportion que, dans cette solution, les globules du sang ne se déforment pas :

une solution de sel marin à 7 pour 1000, un sérum artificiel. Or, avec un tel liquide, la mort n'arrive, chez le lapin, que quand on a injecté, par kilogramme, 396 centimètres cubes de la solution, quand on a sextuplé la masse du sang. C'est bien alors de pléthore qu'il s'agit; la mort est bien le résultat d'un effet mécanique; car, pendant la vie, les veines se montrent extrêmement distendues, l'injection devient difficile, laborieuse, le piston de la pompe est constamment repoussé par l'excès de la tension intra-veineuse. Tout le liquide injecté est resté dans l'appareil circulatoire, car la sécrétion urinaire n'a pas augmenté; on ne trouve de liquide, ni dans l'estomac, ni dans l'intestin, ni dans les cavités séreuses, et il n'y a d'œdème nulle part; mais on constate un piqueté d'apoplexie pulmonaire. Il n'y a pas eu d'action physique, car les globules sanguins ne sont ni déformés, ni décolorés. Il n'y a pas eu d'action chimique ou toxique, car on n'a injecté que 2^{gr},772 de chlorure de sodium, et pour tuer un kilogramme de lapin il faut 5^{gr},31 de ce sel. Si pour tuer par pléthore il faut sextupler la masse du sang, je ne l'ai pas même triplée dans mes injections de sérum ou de sang. J'ajoute que, dans ces expériences, la mort ne peut pas être expliquée par une action physique comme quand il s'agit d'une injection d'eau distillée; j'ai introduit dans les veines un liquide qui est le milieu naturel des globules, dans lequel ils ne peuvent ni se tuméfier ni se rétracter. J'arrive donc encore à ma première conclusion : la mort ne semble pouvoir s'expliquer que par l'intoxication. Mais je maintiens malgré tout une réserve : car ce n'est pas l'empoisonnement qui a pu provoquer l'apoplexie pulmonaire. Quelque chose a dû s'ajouter à l'intoxication.

Pour éviter ce quelque chose, il faudrait pouvoir injecter le poison du sérum dans un état plus grand de concentration, le débarrasser de l'eau, le débarrasser aussi des albuminoïdes qui, je suppose, ne doivent pas être les matières toxiques, au moins quand on injecte le sang d'une espèce à un animal de même espèce. C'est ce que j'ai fait; j'ai coagulé l'albumine et concentré par congélation le liquide de lavage du coagulum.

Pour produire la mort, il m'a fallu injecter l'extrait de plus de 400 grammes de sérum représentant 800 grammes de sang; encore s'agissait-il de l'extrait de sérum de cheval injecté au lapin. Dans cette expérience, 1000 de sang tueraient 1250 de matière vivante.

Le calcul nous avait fait admettre que un kilogramme de sang serait capable de tuer au minimum 201 grammes et au maximum 10 423 grammes de matière vivante; l'expérimentation a rapproché ces limites extrêmes. Elle nous montre que un kilogramme de sang pourrait tuer au minimum 1250 grammes et au maximum 3000 grammes de matière vivante. Le chiffre vrai, encore indéterminé, est entre ces deux limites.

Outre le plasma, le sang contient des globules. Ces globules peuvent-ils augmenter la toxicité du sang? Expérimentalement non. Cependant les globules contiennent des matières toxiques, et même en quantité massive. Mais ce sont des matériaux de constitution des globules et ceux-ci sont vivants. Le sang n'est qu'un tissu de cellules mobiles qui ont, comme toute cellule, un squelette. Ce qui entre dans la composition de ce squelette est inoffensif pour la cellule tant qu'elle vit. Or toute cellule contient de la potasse, qu'elle garde combinée aux autres matières minérales ou organiques; cette potasse ne peut nuire aux cellules vivantes que si elle est mise en liberté par la destruction d'autres cellules. Dans ces conditions, la potasse passe dans les liquides, et sa toxicité peut se manifester.

Si l'on détruit les globules par l'ébullition ou par la carbonisation, et qu'on en injecte la solution aqueuse dans le sang d'un animal, on détermine les convulsions et la mort.

L'alcool enlève aux globules l'eau, les matières extractives, la graisse, la cholestérine et les sels de potasse. Avec les extraits alcooliques de sang on détermine la faiblesse musculaire, les convulsions et surtout rapidement la salivation, que je vous ai signalée à propos d'une substance toxique des urines. C'est au sang que le rein emprunte cette substance qui fait saliver.

Avec l'extrait alcoolique de sang, la narcose ne s'observe que dans des circonstances anormales. Je l'ai vue se produire dans

un cas, avec le sang d'un malade urémique qui n'éliminait pas ses matières toxiques. Mais avec le sang normal on ne détermine pas la narcose. Dans les extraits alcooliques de sang passent des corps azotés basiques et neutres : je ne saurais dire auxquels d'entre eux sont dus les phénomènes physiologiques dont je parle. Je constate que les globules vivants sont inoffensifs, mais qu'ils fournissent des matières toxiques quand ils se détruisent. Je ne puis incriminer que la potasse mise en liberté par cette destruction. Je ne puis toujours pas accuser les alcaloïdes constatés dans le sang normal par A. Gautier et par moi; car ils s'y trouvent en quantité inférieure encore à celle que contiennent les urines, et nous avons vu qu'ils ne représentent qu'une part minime de la toxicité de celles-ci.

En résumé, le sang contient, nous le savons, une réserve de poison; il en élimine incessamment une petite quantité par les reins, il en reçoit des tissus une quantité égale : il en renferme donc à l'état normal une certaine quantité.

Si l'élimination est entravée et que l'apport continue, l'accumulation de matière toxique produit l'intoxication.

Nous savons quelle est la quantité de matière toxique introduite dans le sang et éliminée par le rein dans une révolution circulatoire; nous savons aussi quelle quantité de matière vivante peut être tuée par cette quantité de matière toxique. Nous pouvons donc fixer le temps nécessaire pour que 1 kilogramme de sang tue 1 kilogramme d'animal. Ce temps est deux jours et quatre heures. C'est là un chiffre théorique. En réalité, le temps nécessaire est plus considérable, parce qu'il se produit dans l'urémie des troubles fonctionnels du tube digestif qui empêchent celui-ci d'absorber les poisons qu'il contient, ne fût-ce que la potasse d'origine alimentaire. De plus, la formation des poisons de désassimilation est entravée par l'intoxication même, les vomissements, le refroidissement.

Les poisons n'agissent qu'en dissolution dans le plasma. Les globules ne sont pas toxiques, tant qu'ils demeurent vivants; les matériaux constitutifs de ces éléments anatomiques y sont retenus par la force de tension qui réside en toute cellule

vivante. Mais, en cas de mort ou de désintégration rapide de la cellule, la liberté est rendue à toutes les substances qui entraient dans sa constitution, potasse, créatine, leucine, et autres substances azotées. Les matières protéiques elles-mêmes devraient être incriminées, s'il est vrai qu'elles peuvent, en subissant certaines modifications, passer à l'état de ferments solubles. Les expériences d'Alexandre Schmidt tendraient à le faire supposer. En tout cas, malgré les travaux de l'école de Dorpat, je ne crois pas que l'intoxication par le sang puisse être attribuée à l'hémoglobine dissoute.

Le résultat de la destruction subite ou rapide des globules sanguins, c'est la production de phénomènes tels que la faiblesse musculaire, la salivation, les convulsions, la mort, mais jamais la narcose, sauf quand on opère avec du sang d'urémique ou de cholérique anurique. Parmi ces effets, les uns sont dus aux constituants minéraux; à la potasse notamment reviennent les phénomènes convulsifs. Parmi les matières organiques, il en est une qui existe dans l'extrait alcoolique du sang et des urines, du foie et des muscles, et à laquelle la salivation est imputable.

Après avoir étudié la toxicité du sang, il serait désirable de pouvoir connaître celle des tissus. Mais c'est une recherche plus délicate encore. On ne peut les injecter en nature aux animaux.

Nous ne pouvons injecter que leurs extraits. Or ces extraits, ces produits de la désintégration des tissus sont toxiques.

La toxicité de l'extrait de viande est connue depuis longtemps; celui-ci peut être de quelque utilité au point de vue alimentaire, mais à coup sûr il est toxique. S'il n'empoisonne pas, c'est qu'il n'est introduit dans l'organisme qu'en petite quantité et que l'élimination s'en fait incessamment. D'ailleurs, dans tout aliment il y a des substances toxiques, et tout aliment deviendrait un poison si l'élimination rénale n'était la sauvegarde du corps.

Ce qui est toxique, dit-on, dans l'extrait de viande, outre les sels minéraux, la potasse, ce sont des substances organiques

comme la créatinine, qui est dans la viande à l'état de créatine. Les effets de stimulation, puis de dépression musculaire lui sont attribuables.

Avec l'extrait aqueux de muscle, qui contient les substances minérales et organiques, on ne produit ni la salivation, ni la narcose, mais les convulsions, et le myosis exceptionnellement. Dans ces phénomènes d'intoxication, il n'y a pas place pour l'action des alcaloïdes. L'extrait alcoolique de muscle donne la salivation.

L'extrait alcoolique de foie donne une salivation excessive. L'extrait de 117 grammes de foie détermine la mort d'un lapin.

Quand on connaît la toxicité d'un extrait, si l'on supprime la potasse qu'il contient, on lui fait perdre son pouvoir convulsivant. Il suffit pour cela de précipiter celle-ci à l'état de tartrate de potasse.

Après cette opération, l'extrait de 216 grammes de muscle, qui déterminait les convulsions et la mort, ne produit plus aucun accident.

Outre la potasse, dans les extraits des tissus existent des corps tels que la tyrosine, la leucine, les acides butyrique, acétique. Ils ont leur part dans ces phénomènes d'intoxication par la vie comparables à ceux qui surviennent après l'absorption des poisons de la putréfaction.

C'est là une remarque de A. Gautier.

A côté de la vie aérobie, il y a une vie anaérobie, grâce à laquelle la cellule vit encore quelque temps sans oxygène. Les éléments anatomiques font encore des phénomènes d'oxydation, mais ils prennent alors l'oxygène dans la matière elle-même. Si l'on pèse l'oxygène respiré, ingéré par les boissons, en combinaison dans les aliments, et d'autre part l'oxygène fixé dans l'acide carbonique exhalé par les poumons, la peau, contenu dans les déjections, combiné dans les excreta, on trouve égalité absolue des deux côtés. Mais l'oxygène libre n'a pas suffi, l'oxygène respiré n'explique pas le surplus d'eau et d'acide carbonique; donc des oxydations ont été faites avec l'oxygène

des combinaisons. Un tiers de la vie est alimenté par l'oxydation sans oxygène libre.

Ainsi la nutrition est, pour une part, comparable à la fermentation à l'abri de l'air.

Revenons au foie et à sa fonction particulière d'émonction. La bile joue sans doute un rôle dans la digestion, mais elle est partie constituante des excreta et elle subit en partie l'absorption. La partie absorbée produit-elle de l'intoxication? Schiff a dit qu'on pouvait trouver de la bile dans le sang venu de l'intestin, mais non pas dans la circulation générale. Il a admis que la bile était ressaisie par le foie, puis sécrétée à nouveau et reprise sans cesse. Si ce cercle perpétuel est vrai, la foie agirait donc comme préservateur de la grande circulation vis-à-vis de la bile comme pour les poisons. Cela est possible, mais non démontré péremptoirement. En tout cas, le contraire est réel dans des conditions pathologiques; la bile peut imprégner le sang et les tissus. Même à l'état normal chez le chien, la bile passe dans toute la circulation; chez cet animal l'ictère est physiologique.

Pour revenir à l'homme, la bile peut-elle, chez lui, causer l'intoxication? Il y a longtemps qu'on a soupçonné la toxicité de la bile; Deidier, au siècle dernier, fit l'injection intra-veineuse de bile de pestiféré. Dans notre siècle, à diverses reprises on entreprit des expériences pour élucider la question. Bouisson conclut que la bile filtrée est inoffensive; que, non filtrée, elle tue. Elle peut déterminer, comme tous les liquides visqueux, comme la glycérine pure, des embolies pulmonaires. Von Dusch, Frerichs, Bamberger en ont injecté de fortes doses et n'ont déterminé que rarement la mort. Vulpian en a injecté jusqu'à 250 grammes à un chien en plusieurs jours, 96 grammes dans une seule journée. Il a omis d'indiquer le poids de ce chien. A le supposer de 10 kilogrammes, la toxicité de la bile serait de 9 centimètres cubes par kilogramme d'animal, c'est-à-dire cinq ou six fois plus forte que celle de l'urine; c'est peu, quand on pense aux accidents mortels qui sont attribués à la bile. J'ai constaté que la bile de bœuf étendue de deux fois son volume d'eau et injectée dans les veines du lapin produit

la mort à la dose de 4 à 6 centimètres cubes de bile pure par kilogramme d'animal. J'ai reconnu de plus que la bile décolorée par le charbon perd les deux tiers de sa toxicité.

On a proposé diverses explications de la toxicité de la bile.

Les sels biliaires ont été déclarés toxiques à doses presque infinitésimales; on les trouve en quantité si faible dans le sang des personnes qui ont succombé à l'ictère grave, à l'intoxication par le phosphore. Des injections de taurocholate et de glycocholate de soude faites par von Dusch, Huppert, Kuhne ont produit un effet peu sensible. Cependant les résultats obtenus par Leyden sur le chien et sur la grenouille sont peu concordants. J'ai constaté avec le concours de M. Tapret que les sels biliaires en solution aqueuse à 2 pour 100 tuent 1 kilogramme de lapin : le cholate de soude à la dose de 54 centigrammes, et le choléate de soude à la dose de 46 centigrammes.

On pourrait incriminer la cholestérine. Mais on n'a pu provoquer la cholestérémie expérimentale que par des procédés trop défectueux pour qu'il soit permis d'en tirer aucune conclusion. Les quantités dérisoires de cholestérine qui ont été introduites dans le sang n'ont pu l'être qu'à la faveur de l'eau de savon ou de la potasse, qui pouvaient tuer par elles-mêmes.

En tout cas, chez les vieillards, les abcès athéromateux qu'on trouve largement ouverts dans l'aorte contiennent quelquefois plusieurs grammes de cholestérine, sans qu'il y ait empoisonnement.

Les matières colorantes doivent nous être suspectes, comme agents de toxicité, puisque la bile, une fois décolorée, est beaucoup moins toxique. J'ai constaté également avec M. Tapret que la bilirubine tue à la dose de 5 centigrammes par kilogramme.

Quant aux sels biliaires, ils ne tuent pas seulement par intoxication directe. Nous pouvons voir au microscope le mal qu'ils font; ils dissolvent, ils désagrègent les globules et aussi d'autres cellules, les fibres musculaires striées, les cellules du foie. Ils font donc des lésions anatomiques, et l'intoxication résulte de la mise en liberté des substances toxiques qui entrent

dans la composition des éléments cellulaires. Mais cette intoxication n'arrive que tardivement.

Les gens intoxiqués par la bile sont alors dans les conditions des animaux auxquels nous injectons des extraits aqueux ou alcooliques de tissus. Chez ces malades, tant que le rein fonctionne, tout va bien ; sinon, ils meurent intoxiqués par la potasse et par d'autres produits de la destruction cellulaire. Mais ce n'est pas une intoxication primitive, c'est l'intoxication secondaire par les produits minéraux ou organiques de la désintégration des éléments anatomiques.

Chez les ictériques, on observe en effet une rapide diminution de poids. Dans l'atrophie jaune aiguë du foie, il semble que les muscles fondent.

D'ailleurs, si le rein fonctionne bien chez les ictériques, leur urine est très toxique, mais non de la même manière que l'urine normale. Celle-ci ne détermine pas la convulsion ; l'urine ictérique est convulsivante, et non narcotique. A petite dose, même décolorée absolument, elle reste toxique ; mais elle ne doit pas cette propriété à la matière convulsivante de l'urine normale, puisque celle-ci restait fixée au charbon. La propriété convulsivante lui vient probablement de la potasse ; car la bile ne produit rien de semblable.

Ainsi les urines ictériques doivent surtout leur toxicité aux déchets de la désintégration cellulaire, et surtout aux produits minéraux.

Nous commençons à entrevoir ce que peut être l'intoxication dans l'économie.

HUITIÈME LEÇON

(28 avril 1885)

ORIGINE DES SUBSTANCES TOXIQUES DE L'URINE TOXICITÉ DES PLASMAS ET DU CONTENU DE L'INTESTIN (BILE ET PRODUITS DE LA PUTRÉFACTION)

Toxicité des plasmas; elle est due à la désassimilation ou à la destruction des cellules.

Produits de la désassimilation versés dans l'intestin par le foie. — Pouvoir toxique de la bile, comparé à celui de l'urine. — Dangers de la résorption ou de la rétention de la bile. — Comment l'organisme se défend contre la toxicité de la bile. Précipitation dans l'intestin d'une partie des éléments de la bile, métamorphoses ayant pour but de rendre les autres insolubles. — Toxicité des urines ictériques; diminution du pouvoir toxique des urines ictériques par la décoloration.

Putréfactions causées dans l'intestin par les microbes qui s'y trouvent normalement. Rôle de l'acide chlorhydrique du suc gastrique qui neutralise l'activité de ces microbes.

Les matières putrides sont-elles toxiques? — Opinion de Haller. — Expériences de Gaspard, Panum, Bergmann, Billroth. — Argumentation de Koch.

Si les plasmas sont peu toxiques, quoiqu'ils contiennent plus de poison que la quantité qu'ils cèdent aux émonctoires, les cellules renferment des matières vénéneuses qu'elles gardent parce que ces matières font partie de leur constitution, mais qui, mises en liberté par la mort des cellules, rendent les plasmas toxiques.

Ces matières toxiques sont des substances organisées et des substances minérales. La potasse est au prémier rang d'entre celles-ci; à l'état normal elle est partie constituante des éléments anatomiques, mais non des plasmas. Dans l'économie de l'animal vivant, une quantité déterminée de substances toxi-

ques existe à l'état de combinaison dans les éléments cellulaires; et ce n'est que par une modification anormale de ces éléments qu'on peut voir arriver leurs poisons dans les plasmas. Les plasmas ne contiennent notamment que la quantité exacte de potasse qu'ils portent aux tissus ou aux émonctoires; la potasse n'est que de passage dans les plasmas.

Les poisons minéraux et organiques sont donc, en général, des poisons de désassimilation; mais, parmi les organes dont la désassimilation produit des poisons, il en est qui livrent une partie de leur matière constituante, aussitôt qu'elle est mise en liberté, à des canaux particuliers qui la conduisent à l'extérieur : telles sont les glandes de la peau; tel, le foie.

La bile évite l'absorption directe par le sang, mais non tout contact avec lui, puisqu'à la surface de l'intestin elle est en contact avec les capillaires mésaraïques; seulement le foie est encore là pour s'en emparer à nouveau et la rejeter dans l'intestin.

La bile serait-elle dangereuse pour le sang? Assurément; sa toxicité est moindre qu'on ne le croyait, mais encore considérable.

Dans une expérience de Vulpian, on voit que 10 grammes de bile par kilogramme d'animal sont une dose toxique. On peut tuer même avec 4, 5, 6 grammes de bile 1 kilogramme d'animal. La bile est donc au moins cinq fois plus toxique, quelquefois dix fois plus toxique que l'urine. Le petit volume de la vésicule biliaire et la faible quantité de bile que l'on trouve à l'autopsie sembleraient faire croire que cette sécrétion est peu importante. On change d'opinion, quand on connaît la quantité de bile sécrétée en vingt-quatre heures. Suivant Beaunis, on peut évaluer à 1 kilogramme environ la quantité de bile produite en vingt-quatre heures chez l'homme. D'après l'observation de cas de fistules biliaires, Ranke a trouvé une moyenne de 14 grammes de bile par kilogramme de poids vif et pour vingt-quatre heures; von Wittich en a obtenu chez une femme en vingt-quatre heures 528 centimètres cubes, et, chez une femme également atteinte de fistule de la vésicule avec obli-

tération complète du canal cholédoque, j'ai vu la quantité quotidienne de la bile excrétée atteindre 800 grammes. Donc, si en des temps égaux l'urine élimine la moitié de ce qu'il faut pour tuer un homme, la bile élimine le triple. La totalité de la bile est six fois plus toxique que la totalité de l'urine (1).

On conçoit le danger qui résulte soit d'une entrave apportée à l'élimination de la bile, soit de sa résorption. Heureusement plus de la moitié est éliminée en vingt-quatre heures par le tube digestif; l'eau des matières fécales représente l'eau de

---

(1) *Comparaison entre la toxicité de la bile et celle de l'urine.*

Un homme de 65 à 70 kilogrammes élimine en vingt-quatre heures 1350 centimètres cubes d'*urine* en moyenne, soit 20 grammes d'urine par kilogramme. Cette urine peut tuer un animal d'un kilogramme à la dose de 45 centimètres cubes.

L'homme, pour chaque kilogramme de son corps, élimine donc en vingt-quatre heures par l'urine de quoi tuer $\frac{1000 \times 20}{45} = 444$ grammes de matière vivante.

Un homme de 37 kilogrammes élimine en vingt-quatre heures 632 centimètres cubes de *bile*, soit $13^{cc},45$ par kilogramme. Cette bile peut tuer un animal d'un kilogramme à la dose de 5 centimètres cubes. L'homme, pour chaque kilogramme de son corps, élimine donc en vingt-quatre heures par la bile de quoi tuer $\frac{1000 \times 5}{13,45} = 2690$ grammes de matière vivante.

De ce qui précède, on peut conclure :

1° Que, 1 kilogramme de matière vivante étant tué par 5 centimètres cubes de bile et par 45 centimètres cubes d'urine, *la bile est neuf fois plus toxique que l'urine.*

2° Que, — la quantité de bile sécrétée en vingt-quatre heures par 1 kilogramme d'homme étant capable de tuer 2690 grammes de matière vivante, tandis que la quantité d'urine sécrétée par 1 kilogramme d'homme en vingt-quatre heures est capable de tuer seulement 444 grammes de matière vivante, — *l'activité toxique de la sécrétion hépatique est six fois plus grande que l'activité toxique de la sécrétion rénale* $\frac{2690}{444} = 6$.

Si toute la bile que le foie sécrète passait directement dans le sang, l'homme s'empoisonnerait par sa bile en huit heures cinquante-cinq minutes.

Si toute l'urine que les reins sécrètent passait directement dans le sang, l'homme s'empoisonnerait par son urine en deux jours six heures trente-deux minutes.

400 grammes de bile. L'autre moitié de la bile n'est d'ailleurs pas absorbée; car, si elle s'éliminait par les urines, leur toxicité serait beaucoup plus considérable; il faudrait admettre que les urines de vingt-quatre heures fussent capables de tuer l'individu tout entier ou deux fois cet individu. Or l'expérience nous a montré que les urines n'ont pas une telle toxicité.

Que devient donc cette moitié de la bile qui n'est pas évacuée par le tube digestif? Le foie la détruit-il? Sont-ce les tissus qui la métamorphosent? Ces deux hypothèses sont possibles, mais non démontrées.

Ce qui est démontré, c'est que dans l'intestin une partie de la bile cesse d'être absorbable. Les matières colorantes, les sels biliaires, sont métamorphosés, précipités ou rendus insolubles. Cependant, dans certaines conditions pathologiques, la bile peut être absorbée dans le foie lui-même au niveau des cellules hépatiques. Dans ces cas, elle devient une menace d'intoxication, si les reins restent perméables; s'ils ont cessé de l'être, l'empoisonnement se réalise.

Si le rein est resté perméable et qu'il ne se produise pas d'accidents généraux, les urines deviennent toxiques, non pas pour l'individu lui-même, mais pour les animaux sur lesquels on l'expérimente. Certaines urines ictériques sont toxiques à 13 centimètres cubes par kilogramme; ces urines doivent sans doute une bonne part de leur toxicité à la présence des matières colorantes, puisque, une fois décolorées, elles peuvent être injectées à dose double et même triple (1); mais la destruction des

---

(1) I. — *Injection intra-veineuse d'urine ictérique très colorée. Mort.*

11 mars 1885. — A un lapin du poids de 1650 grammes, on injecte 22 centimètres cubes d'une urine ictérique très foncée provenant d'un malade de la salle Saint-Landry (hôpital Lariboisière) qui en émet 900 grammes en vingt-quatre heures.

Dès le 6e centimètre cube, agitation.

Au 9e, pupille en grande partie contractée.

Au 15e, pupille punctiforme. Spasmes, respiration précipitée.

Au 20e, cris, spasmes.

Au 22e, mort, le cœur battant encore.

L'animal a reçu 13 centimètres cubes par kilogramme.

globules du sang et des cellules hépatiques, les produits de la désassimilation exagérée, qu'atteste chez les ictériques la diminution rapide du poids, et surtout la potasse contribuent à rendre très toxiques les urines ictériques.

Si la bile est toxique directement et indirectement, l'intestin est déjà du fait de la bile une source d'intoxication, dans des proportions aussi faibles qu'on voudra, mais réelles.

Il livre en outre au sang d'autres matériaux qui s'éliminent par les urines, sels minéraux, potasse, introduits par les ali-

---

Injection de la même urine décolorée à dose presque triple. L'animal ne meurt pas.

On décolore complètement sur du noir animal une partie de l'urine qui a servi pour l'expérience précédente. On injecte dans les veines de l'oreille d'un lapin pesant 1680 grammes 50 centimètres cubes de cette urine. L'injection est poussée assez rapidement.

Au 27e centimètre cube, légère secousse tonique, plus forte au 41e centimètre cube.

Au 48e centimètre cube, spasmes ne cessant pas jusqu'au 50e.

A ce moment, convulsion tonique avec opisthotonos.

La respiration, qui avait été rapide depuis le 25e centimètre cube, s'arrête. Mais l'animal revient à la vie. A aucun moment la pupille n'a été contractée.

Le lapin a reçu 30 *centimètres cubes par kilogramme.*

Le 12 mars, le lapin a de la diarrhée et beaucoup d'albumine dans l'urine. Le 14 mars, il va bien.

II. — *Injection intraveineuse d'urine ictérique.*

14 mars 1885. — 45 centimètres cubes d'urine du même malade dont l'urine avait servi pour les expériences précédentes sont injectés à un lapin pesant 1450 grammes.

Début des spasmes à 12 centimètres cubes. A 20 centimètres cubes, la pupille commence à se rétrécir. A 42 centimètres cubes, elle est punctiforme. Les spasmes commencent, et la mort arrive à 45 centimètres cubes, soit 31 *centimètres cubes par kilogramme.*

Injection d'une dose presque double de la même urine décolorée.

A un lapin pesant 1300 grammes on injecte 70 centimètres cubes de l'urine précédente décolorée par le charbon; le début des spasmes se fait à 68 centimètres cubes; la pupille n'est pas contractée, la mort arrive au 70e centimètre cube. *Soit* 54 *centimètres cubes par kilogramme.*

ments, et autres matières toxiques d'origine alimentaire. Toutefois, cela n'est encore qu'une minime portion des poisons que le sang peut puiser dans le tube digestif.

Il est une troisième source d'intoxication pour le sang, c'est la putréfaction, non pas seulement celle qui résulte de la métamorphose imparfaite des matières digérées, mais celle qu'entretient sans cesse dans le tube digestif la présence de micro-organismes. Dans le tube digestif sont réalisées les conditions les plus favorables à l'élaboration des poisons. Il s'y trouve des substances azotées, peptonisées déjà; or les peptones sont, vous le savez, d'excellents milieux de culture pour les microbes. Elles sont associées à une notable quantité d'eau dans un vase à la température constante de 37°. Le tube digestif est constamment ouvert à l'extérieur. Outre que les aliments y amènent avec eux des agents de putréfaction, la respiration dépose dans le pharynx des poussières qui, à chaque mouvement de déglutition, sont entraînées par la salive avec les micro-organismes qu'elles recèlent. Les conditions favorables à l'entretien de la putréfaction sont si multipliées qu'on se demande comment la digestion peut s'opérer jamais normalement. Heureusement l'organisme sécrète dans l'estomac, au moment de l'introduction des aliments, un suc qui s'oppose à toute fermentation. Expérimentalement, nous savons que $1^{gr},10$ d'acide chlorhydrique anhydre par litre empêche toute fermentation; or le suc gastrique renferme plus; on y trouve par litre jusqu'à $3^{gr},30$ et même 5 grammes d'acide chlorhydrique estimé comme acide fumant du commerce.

Mais les agents infectieux n'ont pas été détruits par le suc gastrique dans l'estomac, ils n'ont été que neutralisés; ils sont passés seulement à l'état de vie latente. L'action des ferments figurés recommence lorsque les aliments ont franchi le pylore. L'acidité du suc gastrique se trouve à ce moment neutralisée par les alcalis de l'intestin, dont le contenu, s'il n'est pas alcalin ou neutre, n'est en tout cas que faiblement acide par un début de fermentation acétique.

On a considéré la bile comme capable de prolonger l'arrêt

des fermentations. Mais] la bile est capable de fermenter elle-même, de se putréfier. Elle ne peut donc s'opposer que pour une faible part aux fermentations dans l'intestin grêle ; en tout cas, elle ne peut rien contre celles qui vont continuer activement dans le gros intestin.

Aussi l'intestin grêle pour une part et le gros intestin surtout se trouvent-ils capables de livrer au sang des produits de putréfaction.

Mais les MATIÈRES PUTRIDES SONT-ELLES TOXIQUES?

Haller croyait que non.

Gaspard établit en 1822 que les matières putrides sont toxiques, et elles le sont, en effet, bien plus que les matières résultant de la désassimilation. Il injectait dans les veines d'animaux le liquide provenant de la putréfaction du sang ou de la viande; il constatait de l'abattement, de la diarrhée et des vomissements, la rougeur des muqueuses, puis la mort survenait, et l'autopsie faisait voir des ecchymoses du tube digestif, des tissus cellulaire, musculaire et cardiaque, le gonflement de la rate et des ganglions mésentériques, la congestion des poumons, tous phénomènes vérifiés par ceux qui ont repris les expériences de Gaspard.

Magendie a étudié l'intoxication par les gaz des fosses d'aisances, il eut la prescience de l'influence morbifique des émanations putrides.

Les expériences de Gaspard ont été reconnues exactes par Panum, Bergmann, Billroth.

Il restait à savoir si les faits observés par Gaspard ressortissaient à l'intoxication ou à l'infection. Il n'avait pu, lui, distinguer la putréfaction de l'infection, ne possédant pas la notion des agents infectieux. Il injectait dans le sang des animaux les produits de la vie des organismes inférieurs, mais en même temps ces organismes eux-mêmes; il faisait donc à la fois de l'intoxication et de l'infection.

Panum a eu le sentiment de cette difficulté à résoudre; par l'ébullition à 100°, il a détruit les organismes eux-mêmes avant d'injecter les produits de la putréfaction, et il a observé encore les mêmes phénomènes.

Koch a, d'ailleurs, fourni un autre argument. S'il s'agit d'intoxication, les effets produits doivent être immédiats et proportionnels à la quantité de matière putride injectée. S'il s'agit d'infection, une période d'incubation est nécessaire et la quantité ne doit pas influer sur la gravité des accidents. Or l'expérience démontre que, dans ces cas, les accidents arrivent immédiatement après l'injection de matière putride. Si l'on en injecte de petites quantités, on a des accidents moins graves qu'avec de grandes.

Ainsi l'absence d'incubation, la proportionnalité des accidents à la quantité du poison tranchent la question de leur nature; ils sont bien de l'ordre des intoxications. Il restait à isoler les substances toxiques produites par les organismes inférieurs.

NEUVIÈME LEÇON

(30 avril 1885)

ORIGINE DES SUBSTANCES TOXIQUES DE L'URINE TOXICITÉ DES PRODUITS DE LA PUTRÉFACTION ET DES MATIÈRES FÉCALES

Toxicité des produits de la putréfaction pris en bloc. Les accidents qu'ils déterminent sont de l'ordre des intoxications. Tentatives pour isoler les divers produits de la putréfaction.
Panum. Hemmer. — La *sepsine* de Bergmann et Schmiedeberg. — Multiplicité des alcaloïdes de la putréfaction.
Zulzer et Sonnenstein. Selmi. A. Gautier. Brouardel et Boutmy.
Variabilité des produits de la putréfaction, suivant la température. Diminution de la toxicité des matières putrides par la filtration sur le charbon.
Enumération des substances toxiques que la putréfaction engendre *in vitro :* acides acétique, butyrique, valérique, sulfhydrique; ammoniaques; leucine, tyrosine, indol, scatol, crésol, phénol, hydrogènes carbonés, etc.
Tous ces corps existent aussi dans la putréfaction qui s'accomplit au sein du tube digestif; ils contribuent à rendre les matières fécales toxiques.
Démonstration de la toxicité des matières fécales. Stich. Mes recherches sur les alcaloïdes des matières fécales; leur multiplicité et leurs caractères chimiques. Injections intra-veineuses des extraits de matières fécales. Extrait aqueux et extrait alcoolique. — Extrait des matières fécales débarrassé des matières minérales.
Résumé des sources de la toxicité.

Il est avéré que la putréfaction donne naissance à des poisons dont les effets se révélaient dans la fièvre putride de Gaspard. Nous nous sommes demandé si la mort, dans les cas qu'il a observés, était bien le résultat de l'intoxication. Elle ne peut s'expliquer par des embolies, dont on ne trouve ni les caractères cliniques, ni les lésions. S'agissait-il d'une infection? La putréfaction comprenant les agents infectieux et leurs produits, quand on fait des injections de matières putrides, on introduit tout à la fois. Le résultat obtenu semble pouvoir aussi bien être attribué à des accidents infectieux qu'à des phénomènes toxi-

ques. La maladie peut être expliquée par la multiplication dans le sang des micro-organismes agissant suivant l'un des cinq procédés qui leur sont propres. A cette objection répond l'expérience de Panum, qui n'injecte la matière putride qu'après l'avoir portée à 100° et qui pourtant observe les mêmes accidents que Gaspard.

Hiller introduit dans le sang la matière putride filtrée, ne contenant plus aucun corpuscule figuré visible au microscope ; il observe les mêmes phénomènes.

Je vous ai rappelé en outre l'argument théorique de Koch : s'il s'agissait d'accidents infectieux, une période d'incubation serait nécessaire pour que les organismes pathogènes eussent le temps de se multiplier dans le torrent circulatoire. Les microbes les plus rapides dans leur évolution exigent vingt minutes pour que l'un d'entre eux donne naissance à deux autres. En outre, un seul microbe devant suffire théoriquement pour engendrer la maladie infectieuse, une quantité minuscule devrait suffire à produire les accidents les plus intenses. Or on sait que les effets physiologiques sont, dans ces cas, proportionnels à la masse de matière toxique introduite dans l'organisme.

La toxicité des produits de la putréfaction pris en bloc étant une fois établie, on devait chercher à isoler chacun d'eux.

Panum, en 1856, tente un premier essai d'isolement. Il fait évaporer à siccité des matières putrides, épuise par l'alcool le résidu sec, chasse par l'ébullition l'alcool de la solution alcoolique et a ainsi deux extraits, l'extrait alcoolique et le résidu insoluble dans l'alcool qui sera l'extrait aqueux.

En redissolvant dans l'eau les deux extraits, il étudie comparativement les effets que chacun d'eux peut produire sur l'organisme vivant. Il constate alors que l'extrait alcoolique est très peu toxique, il représente le 1/5e de la toxicité totale. Les matières insolubles dans l'alcool représentent, par contre, les 4/5e de cette toxicité.

Dix ans plus tard, Hemmer reconnaît que le poison putride est insoluble dans l'alcool.

En 1868, Bergmann et Schmiedeberg ont recherché les carac-

tères chimiques des substances qui rendent toxiques les matières putrides. Ils ont obtenu un corps cristallisé comparable chimiquement aux alcaloïdes végétaux, se combinant avec les acides pour former des sels cristallisables, et produisant les mêmes effets physiologiques que l'injection de matière putride. Ils ont donc cru être en droit d'attribuer à ce corps un rôle dans la production des accidents toxiques. Cette *sepsine*, comme ils l'appelèrent, a été incriminée depuis lors par les chirurgiens comme la cause de certaines complications des plaies (pyohémie, etc.).

Mais déjà les expérimentateurs dont je parle avaient reconnu à côté de cette sepsine d'autres corps ayant une toxicité différente.

En 1869, Zülzer et Sonnenstein ont signalé dans les produits de la putréfaction la présence d'alcaloïdes, ayant des réactions chimiques comparables à celles de l'atropine, ayant la propriété de dilater la pupille et d'accélérer le cœur, alcaloïdes qui existent aussi (je l'ai montré en 1882) dans les extraits d'urines de malades atteints de fièvre typhoïde.

En 1871, Selmi reprit largement la question des très nombreux alcaloïdes de la putréfaction, ainsi qu'A. Gautier en 1872. Brouardel et Boutmy, en 1880, se consacrent à l'étude des alcaloïdes cadavériques.

Il résulte de toutes ces recherches que des alcaloïdes multiples, diversement toxiques, se développent au cours de la putréfaction des matières organisées.

La masse putride prise en bloc a une toxicité très variable. Sa toxicité s'accuse davantage à mesure que la putréfaction s'avance. Puis les premiers produits de transformation de la matière organisée se détruisent; la toxicité, qui a été d'abord en augmentant, s'atténue ensuite, et devient nulle au bout d'un certain temps.

La putréfaction à chaud développe une toxicité plus intense.

A froid, elle est non seulement plus tardive, mais modifiée aussi dans son intensité, ainsi que le prouve l'expérience suivante.

Comme certaines matières organiques toxiques perdent une partie de leur toxicité après avoir été filtrées sur le charbon, j'ai fait subir cette filtration aux matières putrides. Celles-ci perdent une grande part de leur toxicité par ce moyen (1). La contraction pupillaire que produit l'injection d'urine normale est produite aussi par l'injection de matières putrides, même filtrées sur le charbon. La toxicité de ces matières est donc due à une autre substance que celle qui existe dans l'urine normale, puisque celle-ci, filtrée sur le charbon, perd sa propriété de faire contracter la pupille.

Ces recherches ne sont encore que des ébauches. On a vu d'abord l'intoxication putride dans son ensemble; on en a étudié ensuite quelques parties isolément; les alcaloïdes ont été recherchés avec prédilection.

Mais la toxicité des produits de la putréfaction reconnaît aussi d'autres causes que les alcaloïdes. Voici encore toute une série de substances toxiques que la putréfaction engendre.

---

(1) *Injection intra-veineuse d'extrait aqueux de muscles putréfiés à froid.*

30 avril 1885. — On a fait macérer *à froid* dans 500 grammes d'eau pendant quarante-huit heures 500 grammes de muscles.

On presse; on obtient 502 centimètres cubes d'un liquide très coloré, on le filtre.

On injecte à un lapin pesant 1850 grammes 50 centimètres cubes de ce liquide, soit 27 *centimètres cubes par kilogramme.* On observe un myosis médiocre, un grand abattement. Le liquide fait défaut pour pousser plus loin l'injection.

Injection intra-veineuse d'extrait aqueux de muscles putréfiés à chaud.

5 mai 1885. — 1° On fait macérer 1200 grammes de muscles dans 1200 grammes d'eau à l'étuve pendant deux jours.

Le liquide, fortement coloré en rouge, est filtré.

A un lapin pesant 1720 grammes on injecte 40 centimètres cubes du liquide.

La mort survient avec dyspnée et convulsions, mais peu de myosis, à la dose de $23^{cc},25$ *par kilogramme.*

2° *On décolore sur le charbon* une certaine quantité de ce même liquide. A un lapin de 1480 grammes on injecte 100 centimètres cubes. La mort survient avec convulsions légères et myosis. L'animal a reçu $67^{cc},56$ *par kilogramme.*

Les acides acétique, butyrique, valérique, sulfhydrique, l'ammoniaque et les ammoniaques composées; la leucine, la leucéine, la tyrosine, l'indol, le scatol, le crésol, le phénol, les hydrogènes carbonés sont tous toxiques. Tous peuvent et doivent contribuer pour leur part à la toxicité des matières putrides prises en bloc.

Tout ce qui vient d'être dit de la putréfaction *in vitro* est applicable à la putréfaction dans les voies digestives, car le tube digestif est un véritable appareil à putréfaction. L'humidité, la chaleur, les germes venus de l'atmosphère concourent à produire la putréfaction dès que l'acide chlorhydrique ou la bile ont disparu ou changé de nature, et les résidus alimentaires non digérés, la peptone non encore absorbée, sont livrés sans défense aux agents infectieux.

Théoriquement, dans la deuxième et surtout la troisième partie de l'intestin doivent se passer les mêmes phénomènes et se développer les mêmes corps que la chimie a révélés dans la putréfaction expérimentale.

En fait, on trouve dans les matières fécales les alcaloïdes de la putréfaction (je l'ai montré en 1882); ils peuvent s'y développer même par l'influence d'un ferment non figuré, la trypsine. — Dès 1881, Tanret avait vu que l'éther et la soude enlèvent aux peptones des substances ayant les caractères des alcaloïdes et qui, malgré certaines analogies de réaction chimique, diffèrent déjà des peptones par leur solubilité dans l'éther. — En 1883, Brieger a démontré que des alcaloïdes se développent pendant les actes de la peptonisation.

Les matières fécales contiennent encore l'excrétine, dont Marcet a indiqué la présence et la toxicité.

Si forte que fût la présomption en faveur de la toxicité des matières fécales, il fallait la démontrer péremptoirement.

En 1853, Stich a montré que la matière fécale est toxique, mais non pour l'individu qui la produit, parce qu'il introduisait dans l'intestin d'un animal les matières fécales d'un autre. En

réalité, elle est toxique d'une façon générale pour les cellules vivantes.

Si l'on cherche à quels éléments est due la toxicité des matières fécales, on n'a que l'embarras du choix. J'insisterai sur les alcaloïdes dont j'ai démontré l'existence en septembre 1882. Je les ai extraits par le chloroforme et par l'éther, après avoir alcalinisé les matières fécales.

Je suis arrivé à conclure que les matières fécales contiennent des substances alcaloïdiques diverses, les unes solubles dans l'éther et insolubles dans le chloroforme, d'autres insolubles dans l'éther et solubles dans le chloroforme. Toutes ont les caractères des alcaloïdes, se comportant comme eux vis-à-vis du réactif iodo-ioduré, de l'iodure double de mercure et de potassium, du phospho-molybdate de soude, du tungstate de soude, du tannin.

Je les ai isolées en quantités notables, mais insuffisantes pour produire l'intoxication. Je crois donc que la putréfaction joue un rôle dans la toxicité des matières fécales, mais moindre qu'on ne le suppose.

J'ai pratiqué des injections intra-veineuses avec les extraits de matières fécales.

L'extrait aqueux est toxique. Il produit de l'abattement, de la diarrhée, des phénomènes précurseurs de la mort.

Mais c'est surtout l'extrait alcoolique qui est énergiquement toxique à faibles doses. J'ai vu l'extrait alcoolique de 17 grammes de matières fécales tuer en déterminant de grandes convulsions, et l'homme rend en vingt-quatre heures 400 grammes de matières fécales.

On peut chercher à quelle substance est due cette toxicité des matières fécales.

L'extrait de matières fécales, quand on le débarrasse des substances minérales, des sels de potasse et d'ammoniaque, quand on a réduit à siccité, repris par l'alcool absolu, traité par la solution alcoolique d'acide tartrique, filtré, neutralisé par le carbonate de soude, évaporé, repris par l'alcool, desséché à nouveau et repris par l'eau, — ne tue qu'à doses infiniment

supérieures. Ce n'est plus l'extrait de 39 grammes de matières fécales qu'il faut injecter pour amener les accidents toxiques mortels, mais l'extrait de 298 grammes (1).

Nous pouvons donc regarder comme contribuant à la toxicité des matières fécales : d'une part et surtout la potasse et l'ammoniaque; — d'autre part quelque chose qui est soluble dans l'alcool, et qui n'est ni la potasse ni l'ammoniaque; — puis la bile; — enfin les résidus des putréfactions.

En résumé, l'extrait aqueux des matières putrides est très toxique, celui des matières fécales l'est peu; l'extrait alcoolique des matières putrides est peu toxique, celui des matières fécales l'est beaucoup.

Si nous classons les produits toxiques, nous plaçons en première ligne les matières minérales, et surtout la potasse, de

---

(1) *Injection intra-veineuse d'extrait de matières fécales et du même extrait dépouillé des matières minérales.*

28 avril. — On recueille le 23 avril 600 centimètres cubes de matières fécales qu'on épuise par 1 litre d'alcool absolu. L'alcool est filtré et distillé. Le résidu est repris par 225 centimètres cubes d'alcool absolu. On fait alors deux parts de ce liquide : l'une de 150 centimètres cubes représentant 400 grammes de matières fécales; l'autre de 75 centimètres cubes représentant 200 grammes de matières fécales.

A. La 2e partie (200 grammes) est distillée et reprise par l'eau. Après filtration, on obtient 90 centimètres cubes de liquide dont 1 centimètre cube représente 2gr,22 de matières fécales.

A un lapin de 1850 grammes on injecte 33 centimètres cubes de ce liquide. A ce moment, convulsions. Mort. Soit 17cc,8 par kilogramme, soit l'*extrait de* 39gr,5 *de matières fécales.*

B. La 1re partie (400 grammes) est distillée, reprise par l'alcool absolu. On précipite la potasse et l'ammoniaque par l'acide tartrique. On neutralise après filtration par le bicarbonate de soude. On filtre, on évapore, on reprend par l'alcool absolu. On filtre, on évapore, on reprend par l'eau distillée et on filtre.

On obtient 35 centimètres cubes de liquide, dont 1 centimètre cube représente 13gr,4 de matières fécales.

A un lapin de 1340 grammes on injecte par voie intra-veineuse 35 centimètres cubes. Aucun phénomène notable. Le lapin a reçu 400 grammes de matières fécales, soit l'*extrait de* 298 *grammes de matières fécales par kilogramme.*

provenance alimentaire ou fournies par la désassimilation; en seconde ligne, les produits des putréfactions intestinales, parmi lesquels l'ammoniaque occupe un rang élevé; en troisième ligne, les produits organiques de la désassimilation, y compris une faible quantité de bile qui peut être résorbée à la surface intéstinale.

Ainsi nous connaissons toutes les sources des matières toxiques de l'économie : les tissus, les organes sécréteurs, les aliments, la putréfaction.

Les produits toxiques émanés de ces quatre origines, introduits dans le sang, lui donnent ce léger degré de toxicité que nous avons pu estimer. Le sang impose cette toxicité aux produits de sécrétion, et surtout à l'émonctoire rénal. Après avoir démontré que les urines sont toxiques, j'ai démontré qu'elles ne peuvent pas ne pas l'être. Le sang est peu toxique habituellement, parce que les urines le sont beaucoup; si elles ne l'étaient plus, le sang le deviendrait, puisque toujours des poisons y sont introduits, provenant de la désassimilation, des aliments, des produits de la putréfaction intestinale et des produits de sécrétion.

On n'observe jamais que des accidents ébauchés d'intoxication avec des reins normaux; si les reins sont malades, l'individu meurt. A tous les cas de mort par suppression de la fonction rénale, on applique le nom d'urémie. Mais ce que nous connaissons déjà nous permet d'entrevoir quelle complexité de phénomènes se cache sous cette étiquette unique.

DIXIÈME LEÇON

(3 mai 1885)

ANTISEPSIE INTESTINALE

Résumé des causes de la toxicité du contenu du tube digestif. — Potasse et ammoniaque, bile, matières putrides.
Les poisons absorbés dans l'intestin doivent traverser le sang, puisqu'ils se retrouvent dans les urines. Parallélisme entre la toxicité des urines et celle des matières contenues dans l'intestin. On peut diminuer la toxicité de l'urine en réalisant la désinfection et l'antisepsie du tube digestif.
Influence du charbon ingéré à dose suffisante sur la diminution de la toxicité de l'urine.
De l'antisepsie intestinale. Conditions que doit remplir un médicament destiné à réaliser l'antisepsie intestinale.
Salicylate de bismuth, sels de mercure, iodoforme, naphtaline. Leurs avantages et leurs inconvénients.
Mode d'administration de la naphtaline.
Le charbon fixe les matières colorantes et les produits toxiques de la bile; la naphtaline s'oppose aux fermentations intestinales.

L'organisme contient des poisons dont nous connaissons les origines; la destruction des cellules, la désassimilation, la sécrétion, l'ingestion, la putréfaction.

Le tube digestif contient trois ordres de ces poisons : ceux qui viennent des ingesta, la bile et les matières putrides. Son contenu doit donc être toxique, l'expérimentation a démontré qu'il l'est : toxique par la potasse et l'ammoniaque, toxique par la bile et les matières putrides.

Voilà donc des poisons dans une partie de l'organisme où l'absorption s'opère continuellement. Cette absorption peut-elle produire l'intoxication? On ne peut démontrer expérimentalement que le poison entre dans le sang, mais on peut démontrer qu'il en sort. Il faut rechercher si la toxicité des urines

est en rapport avec la toxicité du tube digestif, si leurs variations sont parallèles.

Dès 1882, en signalant les alcaloïdes dans les matières fécales normales, je considérais celles-ci comme la source de la presque totalité des alcaloïdes de l'économie. J'ai pu dans un cas apprécier leur quantité à 15 milligrammes par kilogramme de matières fécales. Je vis que, chaque fois que ces substances alcaloïdiques augmentent dans les matières fécales, elles augmentent dans les urines, quoique toujours inférieures en quantité. Je vis que le parallélisme se conservait non seulement au point de vue de la quantité, mais aussi de la nature. Selon qu'il y avait prédominance dans le tube digestif des alcaloïdes solubles dans l'éther ou de ceux qui sont solubles dans le chloroforme, je voyais prédominer parallèlement les uns ou les autres dans les urines.

Je suis moins porté aujourd'hui à ajouter autant d'importance à ces produits toxiques. On peut arriver à la même démonstration en prenant les matières toxiques en bloc.

On peut supprimer une partie de la matière toxique des urines, en fixant celle de l'intestin sur le charbon, qui retient les matières colorantes et les alcaloïdes; c'est réaliser, non pas l'antisepsie, mais la désinfection des matières fécales.

L'extrait de 200 grammes de matières fécales chez les malades auxquels on a fait ingérer la quantité voulue de charbon est inoffensif pour les animaux auxquels on l'injecte, tandis qu'on tuait avec l'extrait de 17 grammes de matières fécales non désinfectées, par kilogramme. Cette désinfection intestinale par le charbon diminue aussi la toxicité des urines de la moitié, des deux tiers.

Si l'on veut pousser plus loin, il faut faire l'antisepsie, en empêchant même la putréfaction de se produire dans le tube digestif.

Il y a longtemps qu'on a fait de l'antisepsie sans le savoir, comme M. Jourdain faisait de la prose. En donnant le calomel, le sulfure noir, on diminuait inconsciemment les putréfactions. Beaucoup de médecins l'ont fait consciemment en sup-

posant que des matières aussi puantes devaient être offensantes pour les éléments avec lesquels elles sont en contact.

On a employé le chlore à l'intérieur, l'iode métallique, excellent antiseptique, les sulfites et les hyposulfites, l'acide phénique, la créosote (Pécholier), l'acide borique. On n'a rien obtenu à l'aide de ces moyens, sauf peut-être avec les sulfites (Semmola, Pauli) et le sulfure de carbone (Dujardin-Beaumetz).

Un reproche qu'on peut faire déjà théoriquement à toutes ces substances, sauf peut-être à la dernière, c'est qu'elles sont solubles et absorbables. Dans ce long trajet de la bouche à l'intestin, l'agent antiseptique perd de sa puissance; un autre inconvénient peut résulter de l'absorption de l'agent antiseptique, c'est que, introduit dans le sang à dose suffisante, il peut y exercer une action toxique.

Les conditions que doit remplir une substance destinée à l'antisepsie intestinale sont de ne pas être absorbable et de pouvoir être administrée à des doses efficacement antiseptiques sans déterminer par elle-même d'action toxique sur l'organisme. Il faut donc des antiseptiques insolubles.

Le salicylate de bismuth et l'iodoforme préconisés par Vulpian, la naphtaline (Rossbach), le calomel qui se transforme en bichlorure dans l'estomac et en sulfure noir dans l'intestin, le sulfure noir employé isolément (Serres, Becquerel) ont tour à tour joui de la faveur. Mais toujours une portion de ces agents est absorbée.

Ainsi, avec le salicylate de bismuth, les matières fécales sont noircies par le sulfure de bismuth et les urines contiennent de l'acide salicylique.

Avec l'iodoforme, que j'administre depuis bien longtemps, on trouve un peu d'iode dans le liquide urinaire et les garde-robes contiennent de l'iodoforme en nature.

Quand on administre la naphtaline, les garde-robes en contiennent; ce corps, pourtant réputé insoluble dans l'eau, est absorbé à la dose de quelques centigrammes pour 5 grammes qu'on a administrés. Rapidement l'urine prend une coloration brun noirâtre différente de celle de l'acide phénique, qui est

noirâtre, et de la créosote (qui est d'un noir verdâtre).

L'acide acétique en petite proportion modifie la matière qui résulte du passage de la naphtaline dans l'urine ; sous son influence apparaît une teinte rose que l'acide acétique ne produit pas dans les urines normales. On peut peser dans les urines un corps sulfo-conjugué, résultant de la combinaison du naphtol et du soufre, un acide naphtylsulfureux qui peut être dosé comme naphtylsulfite de soude. Cette conjugaison n'a pu se faire qu'en empruntant du soufre à l'organisme, c'est-à-dire en détruisant de l'albumine, de la matière azotée. Mais cette quantité de soufre est insignifiante, ainsi que j'ai pu m'en assurer avec le concours de M. Rosenstiehl : de la totalité des urines d'une personne ayant pris pendant 10 jours 5 grammes de naphtaline, on n'a pu retirer que 0,03 centigrammes de naphtylsulfite de soude par litre.

Depuis dix ans j'employais à haute dose le charbon, grâce auquel j'avais obtenu une diminution de la toxicité des urines et des matières fécales sans empêcher les fermentations. Puis j'ai associé au charbon l'iodoforme, qui neutralise les ferments putrides, suivant la formule : charbon 100 grammes, iodoforme, 1 gramme.

Après Rossbach, j'ai expérimenté la naphtaline pour résoudre la question du siège de l'agent infectieux dans le choléra, puis dans la fièvre typhoïde, l'embarras gastrique, les diarrhées putrides ; enfin chez l'individu sain, sans dommage pour lui.

Je formule : 5 grammes de naphtaline mélangés à quantité égale de sucre, aromatisés avec une ou deux gouttes de bergamote, divisés en 20 paquets, dont on fait prendre un paquet toutes les heures.

Les matières fécales perdent d'abord leur odeur, à moins qu'elle ne soit seulement masquée par cel e de la naphtaline. Mais, second et plus sérieux avantage, les matières fécales perdent en grande partie leur toxicité, les putréfactions du tube digestif étant totalement supprimées.

Chez un homme atteint d'un embarras gastrique, 35 à 40 centimètres cubes d'urine déterminaient la mort de 1 kilogramme

d'animal; après la désinfection des matières fécales par la naphtaline, 90 à 100 centimètres cubes d'urine étaient inoffensifs. Cette innocuité des urines a duré autant que l'antisepsie du tube digestif. L'antisepsie supprimée, les urines sont redevenues toxiques.

Avec le charbon j'étais moins éclairé sur la cause de l'innocuité des urines, puisqu'il fixait les matières colorantes de la sécrétion biliaire. Avec la naphtaline, je ne supprime que les fermentations. Il faudrait pouvoir supprimer aussi la bile; mais comme, chez les individus dont la bile cesse de fluer dans l'intestin, elle passe dans le sang, le problème ne peut être résolu. Il faudrait avoir un individu porteur d'une fistule biliaire et supprimer chez lui l'alimentation. Toutes ces causes de toxicité écartées, ce qui resterait de toxicité dans l'organisme serait attribuable aux poisons de désassimilation; c'est là une recherche pour l'avenir.

En résumé, j'ai réussi à démontrer que non seulement il y a des poisons dans l'intestin, mais qu'ils sont une menace constante d'intoxication pour l'organisme. J'ai montré, après les sources des matières toxiques, leur cheminement à travers l'organisme, leur élimination par les urines, flot de l'égout collecteur qui entraîne la toxicité venue d'ailleurs. Si l'urine ne se forme pas, il pourra en résulter l'intoxication, qui sera souvent d'origine intestinale; voilà pourquoi, au lieu d'urémie, j'ai proposé de dire stercorémie, ou coprémie.

Si j'ai consacré de si longs développements aux prolégomènes physiologiques, c'est qu'ils étaient indispensables pour aborder l'analyse des faits pathologiques.

ONZIÈME LEÇON

(5 mai 1885)

PATHOGÉNIE DE L'URÉMIE — DISTINCTION ENTRE LES SYMPTOMES DE LA PÉRIODE PRÉURÉMIQUE DES NÉPHRITES ET LES SYMPTOMES D'INTOXICATION

La connaissance de l'action des substances toxiques contenues dans l'urine n'explique pas tous les symptômes des néphrites. — Elle n'éclaire que ceux de la période d'intoxication, où l'organisme fabrique plus de poisons en vingt-quatre heures que le rein n'en élimine dans le même temps. — Un rein normal peut éliminer beaucoup plus de substances toxiques qu'il ne le fait ordinairement.

Examen des divers troubles qu'on observe dans les maladies du rein avant la période urémique. — Albuminurie. — Cachexie par hypoalbuminose. — Hydropisie. — Troubles vasculaires et cardiaques; leur retentissement sur le tube digestif et la nutrition de la peau. — Hémorrhagies. — Troubles oculaires. — Phlegmasies bâtardes des séreuses. — Tous les troubles précités peuvent survenir quand les urines sont encore normales comme quantité et densité.

Quand l'imperméabilité rénale est devenue excessive, s'ouvre la période d'intoxication par un ou plusieurs des sept poisons que contient l'urine normale, diversement associés. — Il doit donc y avoir non pas une, mais plusieurs urémies. — La clinique a depuis longtemps consacré des formes symptomatiques diverses, et les cinq théories actuellement existantes qui se proposent d'expliquer la pathogénie de l'urémie contiennent toutes une part de vérité.

Nous connaissons les divers groupes de substances toxiques qui, à l'état normal, entrent dans le sang et s'éliminent par le rein. Les lésions du rein pouvant déterminer l'accumulation de ces produits toxiques dans l'organisme, il semble que nous puissions maintenant clairement interpréter les troubles qui se produisent chez les individus atteints de maladies du rein. Ne nous faisons pourtant pas d'illusions : les notions physiologiques que nous avons acquises ne nous apportent de clartés

que sur quelques-uns des accidents qui compliquent les maladies du rein.

Parmi les symptômes des néphrites, beaucoup ne sont pas du domaine de l'intoxication.

D'ailleurs, tout trouble de la fonction rénale n'est pas capable de déterminer une accumulation suffisante de matières toxiques dans l'économie, pour que des symptômes la révèlent. Pour qu'on puisse invoquer l'intoxication, il ne suffit pas que le rein soit malade. Il faut que sa perméabilité soit amoindrie à un degré tel qu'il ne puisse plus éliminer en vingt-quatre heures la quantité de poison que l'organisme fabrique en vingt-quatre heures.

Or il est certain que le rein peut, à l'état normal, éliminer infiniment plus de substances toxiques qu'il ne le fait. Réfléchissons à ce que peut faire un rein normal. Au lieu des 1200 à 1500 grammes d'urine qu'il sécrète ordinairement en vingt-quatre heures, un rein normal peut sécréter jusqu'à 25 litres d'urine et plus. Au lieu de 20 à 30 grammes, il peut éliminer 120 grammes d'urée et plus, comme dans bon nombre de cas de diabète insipide. Au lieu des 55 centigrammes d'acide urique qu'élimine le rein à l'état normal, il peut, dans les cirrhoses, dans la leucémie, en éliminer 8 grammes et plus en vingt-quatre heures. Il peut éliminer en outre des substances anormales, jusqu'à 140 grammes de sucre par litre.

Ajoutez-y la graisse en granulations non dissoutes (chylurie). Le rein élimine aussi des substances qu'il devrait retenir, des peptones, de l'albumine.

Il faut qu'un rein soit déjà très malade pour que sa perméabilité suffise seulement à éliminer le poison fabriqué par l'organisme, au fur et à mesure de sa production.

Au-dessous de ce taux seulement commence l'intoxication. Mais auparavant on voit apparaître des phénomènes anormaux et en première ligne l'albuminurie.

L'albuminurie est l'accident mal famé dans les maladies du rein, celui auquel on attache une importance extrême, derrière lequel on devine les œdèmes et tous les accidents précoces ou

tardifs du mal de right, et qu'on accuse de provoquer l'épuisement. Cependant c'est souvent quelques centigrammes, au plus quelques grammes d'albumine, que le malade élimine chaque jour; une si faible spoliation n'est pas capable de détériorer l'économie. Une nourrice perd sans dommage de 40 à 50 grammes d'albumine ou d'autres matières protéiques par la sécrétion lactée, et cependant son économie n'en est pas affaiblie. Sa sauvegarde est l'intégrité de l'alimentation et de la digestion. Elle perd la matière albuminoïde sous une forme et la récupère sous une autre. Mais, de même que, chez la nourrice, une alimentation insuffisante, des vomissements peuvent entraver l'apport des substances protéiques, si la maladie rénale s'accompagne de fièvre ou d'autres phénomènes qui empêchent la nutrition et la réparation, l'albuminurie intense devient une cause d'épuisement, comme aussi la leucorrhée abondante, la dysenterie, les suppurations, les ascites fréquemment évacuées. Une élimination d'albumine considérable peut amener l'appauvrissement du sang. Il est de grandes albuminuries de 8 à 12 grammes en vingt-quatre heures. Ce dernier chiffre est rarement dépassé; on cite comme très rare celui de 16 grammes. J'ai vu un malade perdre 19 grammes par jour d'albumine, comptée comme albumine sèche; c'était dans un cas de dégénérescence amyloïde des reins, du foie, de la rate et de l'estomac. Dans ces cas, on comprend qu'il se produise une cachexie rapide par hypoalbuminose, alors que la néphrite s'accompagne d'altérations fonctionnelles ou de lésions du tube digestif.

Il y a des malades chez lesquels la densité du sérum tombe de 1030 à 1013, par suite de l'indigence absolue du plasma sanguin en matières protéiques et de l'hydrémie relative. Il se fait une augmentation corrélative de l'eau, hydrémie relative, et en outre, assez souvent, une hydrémie absolue parce qu'il y a eu rétention de l'eau.

Ces cas extrêmes appartiennent surtout à la néphrite amyloïde, parce qu'alors le foie, la rate, l'estomac, l'intestin sont malades. Tous les appareils chargés de transformer les peptones de la digestion en albumine circulante sont détériorés

en même temps que le rein. Quand un si grand nombre d'organes est malade, on ne peut guère mettre tous les accidents qui surviennent seulement sur le compte de l'imperméabilité du rein. On ne peut pas dire qu'il y ait urémie ni même maladie du rein; il y a maladie générale des appareils d'assimilation.

L'hydrémie n'est pas toujours causée par la rétention d'eau; elle peut être produite par diminution de l'apport des matériaux solides. D'autre part, l'hydrémie peut être empêchée par les vomissements, la diarrhée, l'anasarque, malgré l'oligurie; alors apparaît la soif, accident fréquent, qui introduit autant d'eau que les émonctoires accessoires peuvent en emporter. Il y a là un ensemble de conditions extrêmement complexes toutes étrangères à l'intoxication; aussi n'avons-nous pas la prétention d'expliquer par l'intoxication la plupart des accidents des néphrites.

Comme conséquences de l'hypoalbuminose, apparaissent les œdèmes, l'anasarque, les collections séreuses dans les grandes cavités. D'après Bartels, l'hypothèse de Bright, qui n'envisage que l'hydrémie comme favorisant la diffusion du sérum, ne serait pas suffisante. Bartels croit qu'il y a une pléthore hydrémique. Il invoque l'oligurie qui accompagne généralement les œdèmes. Pourtant dans l'anurie absolue, telle que la produit l'obstruction calculeuse des deux uretères, l'anasarque est exceptionnelle. Je ne sais pas comment se produit l'œdème dans l'albuminurie, mais l'hypothèse de Bartels me paraît inadmissible.

Dans bon nombre de cas il faut tenir compte des troubles vasculaires et cardiaques; mais dans la néphrite interstitielle, où la lésion cardiaque est la règle, on trouve peu d'œdème, et dans l'amyloïde, où le cœur est normal, l'hydropisie est énorme.

Cependant on a pensé que l'hypertrophie cardiaque était compensatrice de l'imperméabilité rénale; on peut dire en tout cas que le cœur est un auxiliaire dangereux, car de graves accidents peuvent résulter de cette hypertrophie dite providentielle.

On voit dans certains cas se développer simultanément les lésions du rein, du cœur et des vaisseaux; tout le système vasculaire est pris, depuis le moteur central jusqu'aux plus fines extrémités, et, si le rein peut se plaindre par un symptôme exquis, l'albuminurie, on n'est pas en droit de méconnaître les souffrances des autres organes. On comprend que les modifications cardio-vasculaires amènent des troubles sécrétoires du tube digestif, une sécheresse et un état prurigineux de la peau qui peuvent être la conséquence d'un trouble nutritif des terminaisons nerveuses du derme. Comme résultats des lésions vasculaires on observe encore des hémorrhagies : épistaxis, hématémèses, entérorrhagies, hémorrhagies cérébrales, purpura.

Tout cela n'est pas lié à l'urémie, tout cela est en dehors de l'intoxication et se montre quand les urines sont encore d'une densité normale ou élevée, quand leur quantité est augmentée, normale ou peu diminuée.

Tous les accidents précités étant éliminés, on se demande ce qui restera à l'intoxication : il sera légitime de lui attribuer une part seulement des phénomènes qui pourront survenir quand l'imperméabilité du rein sera telle que celui-ci ne puisse plus éliminer les matières toxiques fabriquées par l'organisme au fur et à mesure de leur formation.

L'essai de la toxicité urinaire nous donnerait sur ce point un renseignement suffisant, mais c'est un moyen peu pratique, et, en clinique, on a l'habitude de se baser sur la quantité totale des urines émises en vingt-quatre heures et sur leur poids spécifique. Si la quantité et la densité demeurent normales, on est en droit de dire que le rein fonctionne normalement. Si toutes deux diminuent, il y a danger d'intoxication.

Il ne faut pas, dans cette estimation, prendre pour type la quantité d'urine sécrétée par un homme bien portant; l'homme malade ingère et détruit peu. Les chiffres de 1350 centimètres cubes comme quantité et de 1019 comme densité sont trop élevés pour un malade; ils ne sont normaux que chez un homme qui marche et se nourrit. Enfin la quantité et la densité peuvent se balancer dans une certaine mesure.

Quoi qu'il en soit, tous les accidents des néphrites dont nous avons parlé jusqu'ici se produisent dans une période où les urines sont encore normales comme quantité et densité. Les rétinites, l'amaurose, les inflammations des séreuses, les phlegmons apparaissent à une époque déjà avancée. Pourtant rien ne démontre que les rétinites soient des accidents urémiques au même titre que les troubles respiratoires, comateux et convulsifs. J'admets bien que, chez les individus qui retiennent des produits toxiques, toutes les cellules de l'organisme aient une vitalité amoindrie, n'aboutissant qu'à des inflammations non résolutives. Mais ces phlegmasies bâtardes, œdème glottique, péricardites hémorrhagiques et purulentes, ne sont, en tout cas, que des accidents éloignés, indirects de l'intoxication. Elles dénotent seulement un état cachectique dont l'appauvrissement du sang, l'insuffisance de l'alimentation sont les principaux facteurs.

Cependant, après avoir éliminé du cadre de l'urémie tous ces symptômes, tous ces accidents que nous venons de passer en revue, nous arrivons à d'autres qui, dans les périodes avancées des néphrites chroniques ou au cours des néphrites aiguës, découlent directement de l'imperméabilité rénale devenue excessive. Dès lors nous entrons dans le domaine de l'intoxication.

Nous nous trouvons en présence d'une intoxication qui peut être due à un des sept poisons que nous a révélés l'analyse des produits de toxicité, ou à plusieurs d'entre eux associés deux à deux, trois par trois ou à tous les sept ensemble; enfin l'eau, dont l'élimination se trouve entravée, peut jouer un rôle dans les accidents morbides. Il parait donc impossible qu'il n'y ait qu'*une* seule urémie; déjà la clinique a décrit depuis longtemps des formes symptomatiques différentes. Peut-être y a-t-il place dans la pathogénie pour les cinq théories suivantes qui incriminent : 1° l'œdème cérébral (Traube); 2° l'urée (Wilson); 3° l'ammoniaque (Frerichs); 4° les matières extractives (Schottin) et notamment l'acide oxalique (Bence Jones), l'urochrome (Thudicum); 5° la potasse (Feltz et Ritter).

DOUZIÈME LEÇON

(7 mai 1885).

PATHOGÉNIE DE L'URÉMIE (suite)

DISCUSSION DES THÉORIES EXCLUSIVES

La période urémique des néphrites est caractérisée par l'apparition d'accidents nerveux chroniques ou paroxystiques (céphalée, dyspnée du type Cheyne-Stokes, convulsions, coma), associés ou non à des troubles de la calorification et aux autres symptômes de la période préurémique, comme les œdèmes.

La clinique a consacré plusieurs modes de groupement des symptômes de la phase urémique en cherchant à les rapporter à certaines formes anatomo-pathologiques.

Chaque inventeur de théorie pathogénique a demandé à la clinique de justifier son opinion.

Traube incrimine, comme cause des accidents urémiques, l'œdème cérébral qui résulterait de la pléthore hydrémique. — Son opinion manque de preuves anatomo-pathologiques et s'appuie d'ailleurs sur des raisons physiologiques inadmissibles.

Wilson invoquait l'excès d'urée dans le sang. — L'urée ne peut expliquer les accidents, aux doses où elle existe dans le sang des urémiques. — Injection d'urée dans l'estomac, dans le tissu cellulaire, dans les veines après néphrectomie.

J'ai montré que beaucoup d'accidents réputés urémiques arrivent dans une période des néphrites où la rétention des produits toxiques est inadmissible. Tant que les urines sont en quantité suffisante et ont une densité assez élevée, il n'y a pas d'intoxication. La question de l'urémie ne peut être discutée que pour les accidents survenant au delà de la période où l'imperméabilité du rein est devenue excessive, telle qu'il n'élimine plus en vingt-quatre heures les produits toxiques introduits dans l'organisme ou fabriqués par lui dans ce laps de temps. Alors on peut voir survenir une série d'accidents nerveux chroniques

ou paroxystiques caractérisés par la céphalée, la dyspnée du type Cheyne-Stokes, les vomissements, la diarrhée, les convulsions, le coma, en même temps que persistent un certain nombre des accidents de la phase préparatoire. On trouve encore les œdèmes, qui augmentent ou diminuent, des modifications de la calorification, quelquefois l'hypothermie, qui peut manquer et faire place même à l'hyperthermie.

Les troubles nerveux peuvent être isolés ou associés, et déjà, à ce point de vue comme à celui de la coexistence de symptômes étrangers, de la présence ou de l'absence d'hypothermie, les cas d'urémie observés en clinique se montrent si différents les uns des autres, que nous devons penser à l'existence de conditions pathogéniques diverses et mixtes.

Nous allons donc avoir affaire probablement, non pas à une intoxication unique, mais à des causes multiples qui peuvent être isolées ou associées, en sorte que, si une explication est valable pour un cas, elle ne l'est pas nécessairement pour d'autres, et qu'une théorie fausse dans un cas peut ne pas l'être dans les autres. Si l'on veut embrasser l'étude pathogénique de l'urémie, il faut se persuader qu'on ne doit pas se proposer une explication unique de tous les accidents nerveux qui peuvent apparaître au cours d'une maladie du rein.

La clinique s'est d'ailleurs efforcée de grouper suivant leurs ressemblances symptomatiques un certain nombre de cas particuliers, en appelant à son aide l'anatomie pathologique.

Il existe une forme symptomatique caractérisée par l'hydropisie antérieure, survenue longtemps ou peu auparavant. On a vu les œdèmes s'accroître, les urines devenir moins abondantes, leur densité augmenter (une quantité plus grande de matières solides se trouvant dans l'unité de poids), ou demeurer la même. Le malade n'a ni diarrhée, ni vomissements, ni autre flux capable d'emporter de l'eau, et il y a de l'oligurie; il y a donc rétention d'eau dans l'organisme. Les autres sécrétions normales persistent, la langue est humide. On cherche vainement l'ammoniaque dans l'air expiré. Dans ce cas se trouvent

réunies toutes les conditions de l'hydrémie ou de la pléthore hydrémique. Les urines continuant à emporter la quantité totale des matières solides qui doivent s'éliminer par la voie rénale, il n'est pas possible d'expliquer par l'intoxication les accidents qui vont survenir. Il y a, au contraire, une accumulation d'eau indubitable dans l'organisme. Alors cette idée a surgi que c'est à l'accumulation de l'eau que sont dus les accidents dits urémiques.

Traube, en effet, a pensé que la conséquence de l'hydrémie était une tendance aux œdèmes, et notamment à l'œdème cérébral. Coindet et Odier ont vu là des conditions suffisantes pour expliquer le développement d'une hydropisie ventriculaire. D'après cette manière de voir, l'œdème interstitiel ou l'hydropisie ventriculaire, comprimant de dedans en dehors la masse encéphalique, diminuent l'espace laissé libre au sang; de là une anémie cérébrale entraînant la production d'accidents comateux, si l'anémie est surtout accentuée au niveau des circonvolutions, ou des convulsions, si elle prédomine dans le mésocéphale.

Si l'on voulait fournir, comme Traube, une explication générale des faits réputés urémiques, sa théorie serait fausse, et elle l'est effectivement, telle qu'il l'a formulée. En effet, dans l'immense majorité des cas suivis d'autopsie, l'œdème cérébral, l'hydropisie ventriculaire, l'anémie cérébrale font défaut. Non seulement l'évaporation n'a pas démontré l'existence d'une plus forte proportion d'eau dans les tissus encéphaliques qu'à l'état normal; mais, au lieu d'anémie, il est facile de constater la congestion poussée jusqu'à la sugillation sanguine et aux ecchymoses. Ce sont là des cas qui repoussent sa théorie. Mais, en outre, celle-ci a toutes ses preuves à faire pour les cas où sa fausseté n'est pas démontrée; sinon, elle demeure une pure hypothèse qui ne repose sur aucun fondement d'observation directe. Elle est fausse même comme théorie, car un certain nombre de raisons physiologiques invoquées par Traube sont inadmissibles.

Dans un grand nombre de cas, on voit des accidents urémi-

ques se produire chez des malades qui éliminent de l'eau en excès; leurs urines sont en quantité plus que normale et ils ont des évacuations stomacales et intestinales.

L'hydrémie aurait pour effets les œdèmes; mais il faudrait pouvoir démontrer expérimentalement cette relation; or, ni la pathologie expérimentale, ni la clinique ne permettent cette affirmation.

L'anurie calculeuse double, subite, produit des accidents urémiques au bout d'un temps connu, sans déterminer d'œdème. Ainsi se trouve rompu un des chaînons du raisonnement de Traube.

Richardson a injecté dans le péritoine d'un chien une quantité d'eau équivalente au cinquième du poids de l'animal. Il a produit toute autre chose qu'une intoxication. Il a pu tuer par septicémie, en rendant possible, grâce aux modifications que cette injection avait fait subir aux tissus, l'éducation de quelque agent infectieux venu du tube digestif ou du dehors et qui est devenu capable de produire une septicémie. Mais dans quelle maladie des reins trouve-t-on dans le corps une telle accumulation d'eau?

Falck a injecté la même quantité d'eau dans les veines; il a vu des accidents convulsifs et la mort, mais ce sont là, on peut le dire, au point de vue de la pathologie expérimentale, des opérations monstrueuses, qui ne sont nullement comparables aux faits pathologiques. C'est l'exagération d'une démonstration légitime.

On peut injecter de l'eau dans le sang en quantité considérable; la mort résulte de cette injection quand on a introduit dans le sang 122 grammes d'eau par kilogramme d'animal, auquel cas la densité du sérum sanguin tombe à 1007; or la densité du sérum sanguin chez les urémiques ne tombe presque jamais au-dessous de 1016. Dans l'expérience de Richardson et de Falck, le sang n'est plus qu'une dilution de sang. Il n'arrive plus dans les capillaires que des globules gonflés, dépourvus d'hémoglobine, inertes. Comment comparer cette hydrémie excessive à la rétention modérée d'eau dans le sang qui peut

exister dans les cas pathologiques? Dans l'anurie absolue les accidents urémiques éclatent quelquefois avant la cinquante-sixième heure, quand l'homme n'a encore pu accumuler que 35 grammes d'eau par kilogramme de son poids; or nous savons que les injections d'eau ne commencent à devenir nuisibles qu'à partir de 90 grammes par kilogramme.

On n'a seulement pas démontré que les viscères puissent être envahis par l'œdème; Bartels en tout cas a prouvé qu'il n'existait pas d'œdème pulmonaire chez les urémiques.

Acceptons pourtant, si vous le voulez, l'œdème cérébral; je suis prêt à toutes les concessions. Mais alors il ne s'agira plus d'intoxication. Si cet œdème n'a rien à voir avec la rétention des matières solides, il rentre dans la catégorie des phénomènes que nous avons éliminés précédemment du cadre de l'urémie; ils font partie des accidents mécaniques des néphrites et sont improprement rangés parmi les accidents chimiques.

Mais y a-t-il des accidents chimiques, toxiques, dans le mal de Bright?

Nous en pouvons fournir la preuve, une preuve directe : les urémiques sont des malades dont les urines ont perdu leur toxicité. Nous avions vu l'élimination rénale diminuer de quantité, la densité des urines s'abaisser, et nous avons été portés à croire que, la totalité des matières solides ne s'éliminant plus, l'individu allait être intoxiqué. Or, le jour où apparaissent les accidents nerveux dits urémiques, les urines cessent d'être toxiques. La totalité de l'urine des vingt-quatre heures d'un urémique peut ne pas tuer un lapin ou ne pas dépasser la toxicité de l'eau distillée. Encore est-il qu'avec 120 centimètres cubes d'eau distillée par kilogramme d'animal en injection intra-veineuse vous êtes exposés à donner la mort, tandis qu'avec cette dose de certaines urines urémiques vous ne déterminerez aucun phénomène, même pas la contraction pupillaire de l'urine normale.

Il reste à savoir quel est ou quels sont les poisons qui déterminent les accidents toxiques, chimiques, de l'urémie.

Rentrons pour un moment dans les hypothèses. En première

ligne se place l'hypothèse ancienne de Wilson qu'on a récemment tenté de faire revivre, et d'après laquelle les accidents dits urémiques seraient causés par l'accumulation d'urée dans le sang. Il ne suffisait pas de dire que l'urine des urémiques contient moins d'urée; on a démontré qu'il y avait dans le sang jusqu'à 32 fois plus d'urée qu'à l'état normal; que dans les muscles il y en avait jusqu'à 1gr,20 au lieu de simples traces; je l'ai rencontrée chez des cholériques anuriques dans des tissus où il ne s'en forme pas normalement.

La théorie serait donc légitime, sauf démonstration.

Gallois dans l'estomac, Treitz dans les veines, Richardson dans le tissu cellulaire, ont injecté de grosses doses d'urée. Gréhant et Quinquaud en ont également injecté dans le tissu cellulaire. Ces derniers observateurs ont vu des accidents toxiques. Treitz, qui avait fait l'injection dans les veines, n'a rien observé. Hammond pratique la néphrectomie, puis fait une injection d'urée; l'animal meurt. L'expérience de Hammond est reprise par Frerichs, Oppler, Petroff, et ceux-ci concluent qu'après la néphrectomie les animaux auxquels on injecte de l'urée ne meurent pas plus vite. Cette contradiction était si singulière que Feltz et Ritter ont recommencé l'expérience; ils ont d'abord déterminé la mort, aussi bien chez les animaux intacts que chez ceux qu'ils avaient néphrectomisés. Ils avaient employé de l'urée qu'ils avaient fait venir d'Allemagne pour l'avoir plus pure; vérification faite, elle contenait du sulfate d'ammoniaque et du chlorure d'ammonium. Ritter se mit à préparer lui-même de l'urée pure, et, à partir du jour où il fit les injections avec cette urée, il ne détermina plus d'accidents. Telle est, peut-être, l'explication de la contradiction entre les divers expérimentateurs.

Quant à moi, en m'appuyant sur mes expériences, je dis que l'urée, aux doses où nous la rencontrons dans l'organisme. dans les états pathologiques, ne peut être invoquée pour expliquer les accidents dits urémiques.

Pour tuer un homme, il faudrait la quantité d'urée qu'il fabrique en seize jours. Or, dans l'anurie calculeuse double et

soudaine, les accidents urémiques apparaissent quelquefois à la fin du 2e jour ou au commencement du 3e, alors que l'homme n'a pas encore fabriqué la 8e partie de ce qu'il faut d'urée pour le tuer. Mais pendant ce temps, nous le savons, il a pu accumuler assez d'autres matières toxiques pour réaliser l'intoxication.

La clinique est donc ici complètement d'accord avec l'expérimentation pour dénier à l'urée le pouvoir de produire l'intoxication dite urémique.

TREIZIÈME LEÇON

(9 mai 1885).

PATHOGÉNIE DE L'URÉMIE (suite)
DISCUSSION DES THÉORIES EXCLUSIVES

Théorie de l'*ammoniémie* (Frerichs). — Le carbonate d'ammoniaque résultant du dédoublement de l'urée dans le sang est-il la cause de l'urémie? — L'urée se transforme-t-elle en carbonate d'ammoniaque dans le tube digestif (Bernard et Grandeau, Treitz, Jaksch)? — Objection à la théorie de l'ammoniémie comme explication exclusive des accidents urémiques.
Théorie qui incrimine les *matières extractives*, de Schottin, Scherer, Oppler, Chalvet, *créatinémie* de Jaccoud. — Examen de l'action possible de chacune des matières extractives : acide urique. — Acide hippurique. — Créatine. — Créatinine. — Leucine. — Tyrosine. — Taurine. — Xanthine. — Hypoxanthine. — Guanine.
Théorie qui invoque les matières colorantes, l'urochrome (Thudicum). — Part de vérité qu'elle contient.

Le fait clinique dont nous recherchons l'explication est celui-ci : coexistence des troubles nerveux, dits urémiques, avec une diminution des matériaux solides contenus dans les urines de vingt-quatre heures, diminution prouvée par l'examen volumétrique de la totalité des urines des vingt-quatre heures et la recherche de leur densité.

J'ai démontré que cette diminution des matériaux solides de l'urine avait pour corollaire la rétention de matières toxiques, puisque j'ai prouvé l'innocuité de l'urine des urémiques.

Puis, en faisant la revue des diverses hypothèses qui ont été émises sur la nature du poison ou des poisons dont la rétention produit les accidents urémiques, j'ai combattu la théorie qui voit dans l'urée ce poison; non pas que je nie la toxicité de l'urée (j'admets celle de l'eau distillée!), mais parce que je suis

certain que l'urée ne peut être toxique à la dose où elle existe dans le sang des urémiques.

L'urée étant ainsi détrônée, on a pu concevoir que, incapable de nuire par elle-même, elle puisse devenir nuisible après avoir subi une transformation. Frerichs a avancé que le carbonate d'ammoniaque, résultant du dédoublement de l'urée, est le poison pathogénique de l'urémie; telle est la théorie de l'ammoniémie. Comme on l'avait fait à propos de l'œdème, on a torturé la clinique pour lui faire donner un ensemble symptomatique qui parût concordant avec la théorie. On a dit qu'une forme particulière d'urémie se montrait chez les albuminuriques sans œdème, ayant de la diarrhée, des vomissements, la langue sèche. Alors surviennent de grands accidents éclamptiques; les urines sont rares et peu denses; on aurait trouvé de l'ammoniaque dans le sang, et l'exhalation ammoniacale de l'haleine a été quelquefois constatée. Voici encore une théorie qui se présente bien en tant que théorie. Voyons cependant d'un peu près les détails.

Une seule chose est probante dans ce tableau, la diminution de la quantité et de la densité des urines. Mais la rétention d'ammoniaque est insuffisante à expliquer cette diminution de densité. La présence de l'ammoniaque dans l'urine, bien que niée encore par beaucoup d'auteurs, est réelle à l'état de traces, surtout à certaines heures de la journée. Quand j'étais médecin de Bicêtre, il y a quelque huit ans, j'ai constaté la présence de l'ammoniaque dans l'urine après les repas composés de viande rôtie; c'est de l'ammoniaque alimentaire. D'ailleurs, ces ammoniuries consécutives aux repas sont faibles.

La présence de l'ammoniaque dans l'air expiré appartient à un grand nombre de cas pathologiques et même normaux; il suffit qu'il y ait de la sécheresse de la gorge et de la bouche par diminution des sécrétions.

On a rencontré de l'ammoniaque dans le sang de quelques urémiques, mais normalement on en trouve des traces dans le sang, il y en a constamment dans le sang des cadavres. Rien n'autorise donc à incriminer la transformation de l'urée en

carbonate d'ammoniaque. D'ailleurs, si l'urée se transforme en carbonate d'ammoniaque, ce n'est pas par un phénomène de rétention ; c'est par un fait de nutrition viciée.

Mais, si rien n'autorise à admettre cette transformation comme cause de l'urémie, voici qui autorise à la repousser. Quand on injecte de l'urée dans le sang, elle s'élimine tout entière en vingt-quatre heures, sans que l'ammoniaque des urines augmente (Feltz et Ritter). Le chiffre de l'urée retrouvée dans les urines excède même légèrement celui de l'urée injectée, plus l'urée normale, car l'action diurétique de l'urée, en lavant mieux les tissus, amène l'élimination d'un excédent d'urée; mais on ne trouve pas d'ammoniaque dans l'urine, ou pas plus qu'il n'y en a à l'état normal. Donc la théorie de Frerichs est fausse.

Bernard et Grandeau, Treitz, Jaksch ont pensé que l'urée peut se transformer en carbonate d'ammoniaque, non pas dans le sang, mais dans le tube digestif, après avoir transsudé dans l'intestin. Mais la voie rénale est la voie d'élimination naturelle et si élective de l'urée qu'il est presque impossible qu'elle en prenne une autre. L'urée s'élimine 50 fois plus vite par le rein que par tout autre émonctoire. Si 1 kilogramme de sang contient 16 centigrammes d'urée, 1 kilogramme d'urine en contient 16 grammes. Mais c'est le plasma sanguin qui livre l'urée; et 1 kilogramme de plasma renferme 32 centigrammes d'urée, cinquante fois moins que l'urine. L'urée, je l'ai dit, passe à travers le rein comme 52, l'eau comme 1. Dans les autres organes d'élimination, au contraire, à travers la paroi stomacale par exemple, la filtration se fait pour l'urée comme pour l'eau. Le liquide sécrété renferme l'urée et l'eau dans la même proportion que le plasma sanguin.

Le sang ne peut donc pas apporter dans l'estomac et l'intestin assez d'urée pour que sa transformation puisse expliquer l'intoxication. En 1872 et 1873, j'ai démontré ce fait à propos des vomissements hystériques attribués à tort à l'ischurie ou à l'anurie.

Quant à invoquer le dédoublement de l'urée pour expliquer

la présence d'ammoniaque dans le tube digestif, c'est bien inutile; il y en a là normalement assez pour ne pas faire intervenir l'urée. Est-ce à dire que l'ammoniaque ne puisse jouer aucun rôle dans les accidents urémiques? Je dis seulement que l'ammoniémie n'est pas une explication applicable à l'ensemble des faits d'urémie, et que ni dans l'intestin, ni dans le sang, l'urée ne peut produire de l'ammoniaque en quantité suffisante pour réaliser l'intoxication.

Il peut cependant se produire de l'ammoniémie en cas de rétention absolue par le rein. L'ammoniaque est toxique à dose modérée, comme la potasse; elle produit des convulsions et une hypothermie énorme. Ce symptôme que l'intoxication ammoniacale produit au plus haut degré n'est qu'un accident contingent de certaines urémies. Il se peut donc que l'ammoniaque soit au nombre des substances toxiques dont l'accumulation dans l'économie engendre des accidents, mais il n'est pas démontré que les accidents urémiques puissent s'expliquer par la présence de l'ammoniaque dans le sang. Nous repoussons l'ammoniémie comme explication exclusive, tout en admettant qu'elle puisse donner la clef de quelques particularités, de quelques symptômes spéciaux de l'urémie et qu'elle puisse notamment intervenir dans les cas où les fermentations intestinales sont augmentées. L'hypothermie est produite par l'urine normale; mais celle-ci, une fois filtrée sur le charbon, perd cette propriété. L'ammoniaque urinaire passe à travers le filtre, tandis que la matière qui détermine l'hypothermie se fixe sur le charbon. L'hypothermie de certaines urémies ne semble donc pas devoir être attribuée à l'ammoniaque.

Il existe dans les urines un ensemble de corps qui ne sont pas tous dénommés et qui sont confondus sous le nom de *matières extractives*. On reconnaît peu à peu les caractères chimiques de quelques-uns d'entre eux, si bien que la partie non dénommée de l'extrait se rétrécit de plus en plus. Il y a longtemps que ces matières extractives ont été incriminées par Scherer, Schottin, Oppler, Perls, Chalvet; ainsi a pris naissance la théorie de l'empoisonnement par les matières extrac-

tives, que Jaccoud a formulée sous le nom de *créatinémie*, sans accuser plus particulièrement la créatine, mais en symbolisant sous cette dénomination l'action toxique de tout le groupe.

La clinique, qui a eu la prétention de donner des armes aux différentes théories, apporte ici son contingent d'observations; mais, si l'on examine les faits cités comme se rapportant à l'empoisonnement par les matières extractives, — par exemple ceux de Chalvet, qui a démontré dans ces cas l'augmentation des matières extractives dans le sang, — on ne voit pas prédominer tel ou tel symptôme clinique; c'est le tableau de l'urémie tout entière avec toutes ses formes, à l'exception de cette forme de prétendue urémie dans laquelle les urines emportent en vingt-quatre heures une quantité de matériaux solides égale ou supérieure à la normale.

Dans les cas dont ont parlé Chalvet et les partisans de son opinion, on voit le poids des matières extractives, de l'urée, des matières colorantes diminuer dans les urines; dans le sang les matières extractives augmentent et la toxicité des urines diminue, comme je l'ai démontré. C'est là la vraie urémie.

Eh bien! voyons quelle peut être, au point de vue de la production des accidents toxiques, l'action de chacune des matières organiques qui font partie de ce groupe des matières extractives.

L'*acide urique* n'est pas toxique à la dose de $0^{gr},64$ par kilogramme d'animal.

L'*acide hippurique*, d'après Challan, Feltz et Ritter, ne peut devenir toxique qu'à la dose fabriquée par l'animal en dix à douze jours. J'ai injecté dans les veines du lapin l'acide hippurique dissous dans l'eau à l'aide d'un peu de soude, à la dose de $4^{gr},59$ par kilogramme d'animal, sans provoquer le moindre phénomène toxique. Cette dose inoffensive représente à peu près la quantité que l'animal aurait mis cent jours à fabriquer.

La *créatine* augmente certainement dans le sang chez les individus qui succombent à l'urémie (Scherer, Schottin, Hoppe,

Oppler). La toxicité lui est-elle donc attribuable? Challan la trouve toxique, Testut non toxique; Feltz et Ritter n'ont pu tuer l'animal en lui injectant d'un coup la quantité de créatine qu'il excrète en dix-sept jours. La créatine peut être incriminée encore beaucoup moins que l'urée; car, si l'urée peut tuer quand on en injecte brusquement dans les veines d'un animal la quantité qu'il aurait fabriquée en seize jours, on ne détermine chez lui, d'après mes expériences, aucun accident toxique appréciable, en lui injectant la quantité de créatine qu'il aurait fabriquée en soixante-douze jours.

La *créatinine*, qui existe dans le sang en quantité si faible qu'elle paraît douteuse à beaucoup de physiologistes, est formée dans le rein, par transformation de la créatine. Serait-elle reprise par le sang en cas d'obstacle à l'excrétion rénale? Feltz et Ritter ont prouvé que la créatinine excrétée en six jours ne tue pas, mais que la mort peut être causée par la quantité qui est excrétée en treize jours. Elle pourrait donc concourir à l'intoxication, si elle existait dans le sang en quantité suffisante.

Mais c'est une base énergique capable de produire des accidents par son excès d'alcalinité. On ne peut l'employer qu'à l'état de sels. Or le chlorure de créatinine est à peine nuisible: la quantité de créatinine excrétée pendant dix jours, et injectée à l'état de chlorure de créatinine par voie intra-veineuse, n'a pas hâté d'une minute la mort chez un chien après la néphrectomie. La mort est survenue le troisième jour, comme à l'ordinaire (Feltz et Ritter).

La *leucine?* — Tout ce que l'eau peut en dissoudre ne produit aucun accident (Feltz et Ritter).

La quantité de *tyrosine* excrétée en trois jours par des hommes malades n'est suivie d'aucun effet toxique.

La *taurine*, à la dose de $0^{gr},50$ par kilogramme d'animal, est sans effet.

La *xanthine*, l'*hypoxanthine*, la *guanine* ne produisent rien non plus.

Les *matières colorantes* ont été incriminées par Thudicum, à cause de la faible coloration des urines des urémiques. Nous

avons vu déjà que les urines normales perdent la moitié de leur toxicité par la décoloration; la bile décolorée est moins toxique aussi. Les matières colorantes me sont donc suspectes au point de vue de la toxicité, mais la filtration par le charbon n'enlève-t-elle pas à l'urine autre chose que les matières colorantes? Je ne suis pas en droit de dire que les matières colorantes sont la vraie, la principale cause de la toxicité des urines. Toutefois elles sont du groupe de ces matières organiques auquel on doit attribuer près de la moitié de cette toxicité. J'ai tenté de chercher le degré de toxicité d'une des matières colorantes de l'urine, de l'urobiline. Trois fois j'ai pratiqué, chez le lapin, l'injection intra-veineuse de cette substance, trois fois l'expérience a manqué faute d'une quantité suffisante de matière. Je puis dire seulement que, si la bilirubine tue à la dose de 5 centigrammes par kilogramme, l'urobiline, à la dose de 15 centigrammes, ne tue pas.

QUATORZIÈME LEÇON

(11 mai 1885)

PATHOGÉNIE DE L'URÉMIE (fin). — PART QUI REVIENT AUX SUBSTANCES ORGANIQUES ET AUX MATIÈRES MINÉRALES DANS L'INTOXICATION URÉMIQUE.

L'urée représente 1/7e ou 1/8e de la toxicité totale des urines; l'ammoniaque y contribue pour une part à peine appréciable. — On peut accorder aux matières colorantes et autres substances fixées par le charbon les 2/5es de la toxicité. — Mais la somme de toutes les matières organiques ne représente que les 2/3 de la toxicité totale. L'appoint est donc formé par les *matières minérales.*

Exagération de Feltz et Ritter, qui les considèrent comme la seule cause de l'urémie.

Analyse de l'action des diverses matières minérales. Sels terreux. — Sels alcalins. Faible importance des sels de soude. — Importance des sels de potasse (chlorure de potassium; phosphate, sulfate, phénylsulfate de potasse).

Antagonisme physiologique entre les substances narcotiques et les convulsivantes organique et minérale. — La prédominance du coma ou des convulsions dans l'urémie dépend de la rétention des substances convulsivantes ou narcotiques. — L'urémie est un empoisonnement mixte et de causes multiples.

En récapitulant les corps auxquels nous avons reconnu un certain pouvoir toxique, nous trouvons : l'urée, qui représenterait le 1/7e ou le 1/8e de la toxicité totale des urines; — l'ammoniaque, qui est toxique, mais pour une fraction qui nous échappe; — les substances qui se comportent à la manière des matières colorantes, étant comme elles fixées par le charbon, auxquelles nous accordons les 2/5e de la toxicité. Chacun de ces corps concourt à l'intoxication et peut agir pour sa part ; mais la somme de toutes ces matières organiques ne représente que les 2/3 de la toxicité totale des urines. Quel est donc l'appoint nécessaire pour parfaire cette totalité?

Il nous reste les *matières minérales*, qui, d'après Feltz et

Ritter, seraient la cause exclusive de la toxicité. Il y a un sophisme évident dans l'affirmation de ces auteurs, qui ont fait des travaux si remarquables. Ils refusent de tenir compte des intoxications partielles, fragmentaires; ils ne veulent admettre comme agent toxique qu'une substance unique. C'est le point vulnérable de leur œuvre.

Ces expérimentateurs, qui dénient toute action toxique aux matières organiques, en ont pourtant reconnu la toxicité; mais ils n'en tiennent pas compte, parce qu'avec elles seules ils n'ont pas pu produire la mort, n'ayant pas poussé l'injection assez loin, à des doses assez fortes.

L'animal mourant en trois jours après la néphrectomie, ont-ils dit, la cause de la mort ne peut être que la matière qui tue en quantité égale à la quantité qui est normalement excrétée en trois jours; or comme, avec l'extrait des matières organiques des urines de 3 jours, ils n'ont pas pu produire la mort, ils ont dénié aux matières organiques toute action toxique, sans vouloir admettre que leur toxicité partielle puisse entrer en ligne de compte pour expliquer la toxicité totale.

Recherchons pourtant, avec MM. Feltz et Ritter, ce que peuvent faire les matières minérales.

Celles-ci sont très nombreuses, mais bon nombre d'entre elles sont négligeables à cause de leur poids insignifiant.

Un homme de 75 kilogrammes émet en vingt-quatre heures 1350 grammes d'urine d'une densité de 1019. Ces urines contiennent 59 grammes de matières solides, qui se décomposent en 43 grammes de matières organiques et 16 grammes de matières minérales. Ces dernières comprennent 2 grammes de sels terreux (sels de chaux, de magnésie), 4 grammes de sels de potasse et 10 grammes de sels de soude, en comprenant dans ces poids les acides de ces bases.

Si l'on rapporte ces chiffres à la composition d'un litre d'urine, on a :

Matériaux solides, 44gr	Mat. organiques. 32gr.		
	— minérales. 12 —	Sels terreux.	1gr,50
		— de potasse.	3
		— de soude.	7 50

L'ensemble des sels terreux se prête mal à l'expérience, à cause de la difficulté qu'il y a à les maintenir dissous dans le plasma sanguin par injection intra-veineuse. Je ne puis donc rien dire de particulier à leur sujet. D'ailleurs, ils sont en faible proportion dans la masse minérale.

Au contraire, les sels alcalins sont très solubles; ils sont considérables par leur masse et méritent de nous occuper.

Les sels de soude semblent plus importants, d'après leur poids; en réalité ils n'ont qu'une très faible toxicité. Le chlorure de sodium tue un kilogramme d'animal à la dose de $5^{gr},17$, or le chlorure de sodium est le plus toxique des sels de soude des urines. La soude des urines de vingt-quatre heures tuerait tout au plus 2 kilogrammes, tandis que cette quantité d'urine en tue 30.

Il en est autrement des sels de potasse; ils sont parfois en forte proportion : 3 milligrammes par centimètre cube d'urine. 40 à 60 centimètres cubes d'urine étant toxiques (moyenne 45), la quantité d'urine qui tue un kilogramme d'animal pourrait renfermer jusqu'à 13 et 14 centigrammes de sels de potasse. Ce serait presque une quantité suffisante si tous les sels de potasse étaient représentés par le chlorure de potassium; mais il y a du phosphate, du sulfate, du phénylsulfate de potasse qui peuvent ne pas avoir la même toxicité. Le chlorure de potassium est le plus toxique; il tue à 18 centigrammes par kilogramme d'animal. Mais le phosphate de potasse ne détermine d'accidents toxiques qu'à la dose de 26 centigrammes. Avec le phénylsulfate on a vu des accidents toxiques, mais non la mort. Ces différences de toxicité nous expliquent que le mélange des sels de potasse donne une moindre toxicité que le chlorure de potassium.

Comme Feltz et Ritter, j'ai détruit la matière organique des urines et dissous les matières minérales, et j'ai reconnu que souvent, contrairement à leurs affirmations, les sels de potasse contenus dans 50 centimètres cubes d'urine ne déterminent aucun accident, mais que les accidents surviennent si l'on prend les sels de potasse contenus dans une quantité double d'urine.

Il faut parfois, pour tuer, une quantité de potasse double de celle que contient la quantité d'urine qui tue.

En outre, cette quantité de potasse tue d'une autre façon, avec des convulsions, tandis que les urines normales prises dans le milieu de la journée ne déterminent pas la convulsion. Dans la mort par la potasse, le cœur est arrêté; il continue à battre quand c'est l'urine qui a produit l'empoisonnement.

Une urine normale décolorée, qui contient encore presque toute sa potasse, ne tue pas, sinon quand on augmente la dose de moitié, et alors elle tue sans convulsions; malgré la dose plus forte, l'action de la potasse reste masquée.

Nous avons déjà parlé de ces associations toxiques qui existent dans les urines. La matière convulsivante insoluble dans l'alcool, additionnée de ce qui est soluble dans l'alcool, ne donne pas de convulsions.

C'est le résultat d'un antagonisme physiologique. Une substance qui détermine des convulsions est neutralisée par une autre matière organique qui produit la narcose, et dont l'association à la première empêche l'apparition de la convulsion. Antagonisme entre les matières narcotiques solubles dans l'alcool et les matières convulsivantes insolubles; antagonisme possible entre les premières et la potasse. L'équilibre résultant de l'antagonisme entre ces diverses substances peut être rompu par l'augmentation soit de la potasse, soit de la matière organique convulsivante.

Il y a des urines pathologiques qui, même décolorées, conservent leur pouvoir convulsivant; celui-ci est peut-être dû à la potasse. Les urines convulsivantes sont surtout les urines fébriles, alors qu'il y a suppression de l'alimentation et accélération de la destruction cellulaire.

La diminution de l'alimentation n'introduit pas plus de potasse dans l'économie; elle diminue l'ensemble des sels minéraux. Mais l'augmentation de la désassimilation augmente certaines substances azotées, et surtout la potasse, en détruisant la charpente minérale des cellules. Aussi, au lieu que la potasse représente seulement le quart de la masse totale des

matières minérales, on trouve la potasse en quantité au moins égale à la soude. Si les urines deviennent rares, si, au lieu de 1000 grammes, la sécrétion tombe à 500 grammes, en admettant leur densité égale ou supérieure même à la normale, la quantité de matière minérale qu'elles emportent peut être égale à la normale par litre, mais non par vingt-quatre heures, l'émonction tombe à la moitié ou aux deux tiers de ce qu'elle devrait être; il se produit dans l'organisme une accumulation des matières minérales et surtout de potasse. Celle-ci peut alors devenir une cause d'intoxication, car les substances qui lui font antagonisme à l'état normal ne suffisent plus à neutraliser son action convulsivante. On comprend que parmi les phénomènes urémiques il puisse y avoir, dans certaines conditions, prédominance de l'action de la potasse, qui peut représenter les deux tiers de la toxicité au lieu d'un tiers.

L'étude des accidents qui résultent de l'intoxication par la potasse conduit encore à lui dénier le rôle de cause unique de l'urémie : ils se résument en ce mot, convulsions, mort en opisthotonos; mais on n'observe ni rétrécissement de la pupille, ni diurèse, ni hypothermie par abaissement de la calorification, ni salivation. Tous les sels de potasse tuent avec arrêt du cœur, ce que ne fait pas l'urine.

Ainsi j'admets que la potasse est toxique, mais non que les urines soient toxiques seulement par elle. Si nous cherchons dans les faits cliniques quelques raisons pour ou contre le rôle pathogénique exclusif de la potasse, nous trouvons dans l'urémie des raisons de repousser l'affirmative. Il faudrait d'abord démontrer que, chez les urémiques, il y a accumulation de potasse; mais les observateurs qui ont cru trouver celle-ci en excès ont fait leur dosage avec le sang en totalité : or ce qui est toxique dans le sang, ce ne peut être que ce qui est en solution dans le plasma; ce qui est maintenu partie constituante de la cellule vivante par la force de tension ne peut prendre part aux actions toxiques. Il n'y a dans le sérum que des traces de potasse; dans les recherches, insignifiantes d'ailleurs et contradictoires, qui ont été faites sur les variations de la potasse,

on a tenu compte du sérum et des globules qui en sont si richement pourvus et si avides.

Supposons même une accumulation de potasse dans le plasma sanguin; elle n'expliquerait pas l'urémie, dans laquelle il n'y a pas que des convulsions. Elle n'expliquerait pas les symptômes subjectifs qui précèdent celles-ci ou les accompagnent: la narcose, le coma urémique, la sténose pupillaire, qui est un phénomène dominant dans l'urémie (je l'ai appris au cours de la dernière épidémie cholérique). Tous ces symptômes, l'intoxication par l'ensemble des matériaux de l'urine les explique, mais non celle par la potasse.

On pourra apprécier la toxicité relative des principales substances minérales des urines dans le tableau suivant, que j'établis d'après des expériences faites en commun avec M. Tapret.

NOM DE LA SUBSTANCE	TITRE DE LA SOLUTION	QUANTITÉ DE SUBSTANCE NÉCESSAIRE POUR TUER 1 KILOGR. D'ANIMAL
Chlorure de potassium.........	$\frac{1}{180}$	0gr,180
Sulfate de potasse.............	$\frac{3}{200}$	0gr,181
Phosphate de potasse..........	$\frac{3}{200}$	0gr,263
Chlorure de sodium...........	$\frac{1}{10}$	5gr,17
Sulfate de soude...............	$\frac{1}{10}$	9gr,00
Phosphate de soude...........	$\frac{1}{10}$	6gr,00
Chlorure de magnésium........	$\frac{3}{200}$	0gr,463
Sulfate de magnésie...........	$\frac{3}{200}$	0gr,542
Chlorure de calcium...........	$\frac{3}{200}$	1gr,011

Si l'on applique ces données aux résultats d'analyses des

urines de l'homme, on arrive, par des calculs dont je vous épargnerai les détails, aux résultats suivants.

Un kilogramme d'homme éliminant en vingt-quatre heures une quantité d'urine capable de tuer 461 grammes d'animal, la part proportionnelle des matières minérales dans cette toxicité peut être indiquée comme suit : la potasse tue 217 grammes, la soude 30 grammes, la chaux 10 grammes, la magnésie 7 grammes. La totalité des matières minérales tue 264 grammes. D'autre part, l'urée tue 63 grammes. Il reste à tuer 134 grammes. Nous savons par d'autres expériences que l'urine normale abandonne au charbon un tiers de sa toxicité, que le charbon retient par conséquent des matières qui seraient capables de tuer 154 grammes. Parmi ces matières qui se fixent sur le charbon, il y a un seizième de la potasse totale; cette fraction de potasse tuerait 14 grammes. Les matières organiques capables de se fixer sur le charbon seraient donc capables de tuer 140 grammes. Ce chiffre dépasse de 6 les 134 grammes qui restaient à intoxiquer. Cela tient aux erreurs inhérentes à toutes ces estimations; cela peut tenir encore à ce que le charbon a pu fixer une partie de l'urée ou quelque matière minérale autre que la potasse; cela peut tenir enfin à ce que les urines renferment des poisons antagonistes, ce que nous avons mis hors de doute.

On peut dire qu'un kilogramme d'homme élimine en vingt-quatre heures des matières organiques fixables par le charbon, qui sont capables de tuer au moins 134 grammes d'animal. Ces matières (colorantes, extractives ou alcaloïdiques) représentent 30 pour 100 de la toxicité totale. C'est sur ces matières encore indéterminées que doit porter désormais l'effort de la chimie. Nous ne savons d'elles encore que ce que nous a appris la physiologie : l'une contracte la pupille, l'autre est convulsivante, l'autre abaisse la température.

La chimie aura aussi à isoler dans l'extrait alcoolique la matière narcotique et la matière sialogène qui est peut-être toxique.

J'ai la pensée que les alcaloïdes n'expliqueront qu'une très

faible portion de ces 30 pour 100 de toxicité attribuables à des corps indéterminés.

En tout cas, nous sommes arrivés à ce résultat : c'est que l'ensemble des matières minérales compte, au plus, comme 57 pour 100 de la toxicité urinaire, et que la potasse explique au plus 47 pour 100 de cette toxicité.

Ainsi l'urémie comprend des intoxications diverses, multiples, auxquelles sont attribuables les divers symptômes. C'est un empoisonnement mixte, non pas par l'urine (comme on le dit par abus de langage), mais par ce qui devait devenir de l'urine, car les accidents de la rétention des matériaux de l'urine ne sont pas ceux de la résorption d'urine. Les sources de l'urémie sont : toute la désassimilation, un certain nombre de sécrétions, l'alimentation et surtout les substances minérales alimentaires, enfin les putréfactions intestinales. La connaissance de ces origines de l'urémie fournit, nous allons le voir, des indications précieuses au point de vue du traitement.

QUINZIÈME LEÇON

(15 mai 1885)

LA THÉRAPEUTIQUE PATHOGÉNIQUE DE L'URÉMIE

Résumé de la pathogénie de l'urémie envisagée comme une intoxication complexe par les poisons issus de la désassimilation, fournis par l'alimentation, la sécrétion biliaire et les putréfactions intestinales.
L'émonction rénale devenue insuffisante peut-elle être suppléée par d'autres appareils, la peau, le poumon ?
Bains d'air chaud et sec, bains de vapeur, médicaments sudorifiques. Ces moyens ont le défaut de diminuer la sécrétion urinaire.
Moyens destinés à activer la fonction rénale, soit en décongestionnant les reins (révulsifs, ventouses, sinapismes), soit en accélérant par voie réflexe la circulation rénale (utilité des frictions cutanées sèches). — Action des médicaments dits diurétiques (café, digitale). Indications, contre-indications et maniement de la digitale dans les néphrites. — Des lavements froids comme moyen diurétique. — Boissons fraîches. — De l'urée comme médicament diurétique.
Peut-on suppléer le rein en utilisant comme émonctoire la muqueuse du tube digestif? — Vomitifs, leurs inconvénients. — Purgatifs; la déshydratation des tissus qu'ils produisent peut devenir dangereuse.
De la saignée; elle soustrait au sang le 1/16 de la matière extractive que l'urine aurait dû emporter. Une saignée de 32 grammes enlève autant de poison que 280 grammes de liquide diarrhéique et que 100 litres de sueur. — Utilité de la saignée attestée par l'expérience clinique. Son indication formelle dans les néphrites aiguës curables. Son emploi à titre de suprême et passager expédient dans l'urémie terminale des néphrites chroniques.
Contrepoisons à opposer aux poisons urémiques. Inhalations de chloroforme, chloral. Bromure de *sodium*. La thérapeutique traditionnelle et la thérapeutique pathogénique. — Le régime lacté, pour diminuer la sécrétion biliaire et ne pas laisser de résidus intestinaux putrescibles. — Le charbon comme moyen de fixer les matières colorantes de la bile. — Interdiction de la viande rôtie, des aliments riches en matières extractives et minérales, du bouillon. Alimentation composee de lait, blanc d'œuf, fromage, viande bouillie. — Désinfection et antisepsie intestinale avec le charbon iodoformé et la naphtaline. Accord entre les moyens que l'expérience a ratifiés et ceux qui découlent de la pathogénie.

Je conçois donc l'urémie comme un empoisonnement complexe, auquel contribuent dans des proportions inégales *tous*

les poisons introduits normalement ou fabriqués physiologiquement dans l'organisme, lorsque la quantité de poison fabriquée ou introduite en vingt-quatre heures ne peut plus être éliminée dans le même temps par les reins, devenus trop peu perméables.

Cette conception, dont je pense vous avoir démontré expérimentalement la légitimité, diffère à coup sûr des doctrines anciennes et même de celles qui règnent encore aujourd'hui, puisque chacune d'elles s'est efforcée d'attribuer à l'action d'une seule substance tous les accidents dits urémiques.

Entre la plus large de ces opinions, celle qui, se recommandant du nom de Schottin, incrimine tout le groupe des substances extractives, — opinion que M. Jaccoud désigne sous le nom de théorie de la créatinémie — et celle que j'ai proposée, il y a encore cette différence que Schottin et les partisans de sa théorie n'ont en vue, comme agents toxiques, que les matières ayant pour origine la désassimilation; or, à mes yeux, celle-ci n'est qu'une des sources de la production des agents toxiques, et il faut y joindre les poisons fournis par la sécrétion biliaire, l'alimentation et les putréfactions intestinales.

La théorie pathogénique que j'admets est donc plus compréhensive que ses aînées : l'urémie est, pour moi, je le répète, l'intoxication par *tous* les poisons qui, normalement introduits ou formés dans l'organisme, auraient dû s'éliminer par la voie rénale et en sont empêchés par l'imperméabilité des reins.

Une telle conception m'a conduit à des vues thérapeutiques qui me paraissent n'être pas dénuées d'intérêt; mais, avant de les aborder, je dois traiter la question de la suppléance possible du rein par d'autres organes éliminateurs. On a en effet depuis longtemps songé, dans les cas où l'appareil rénal cesse d'accomplir ses actes dépurateurs, à le faire suppléer par d'autres appareils, tels que la peau ou le poumon.

Ainsi on a donné aux urémiques des bains d'air chaud et sec : on s'est proposé par ce moyen d'introduire à chaque inspiration une certaine quantité d'air sec qui, ressortant pendant

l'expiration chargé d'humidité, soustrait ainsi de l'eau à l'organisme.

On a cherché à exercer aussi une spoliation aqueuse sur l'économie en activant la sécrétion sudorale, soit par l'administration des bains de vapeurs, soit par l'emploi de médicaments sudorifiques comme le jaborandi.

Dans tous ces cas on décharge certainement le sang de quelque chose, mais non pas malheureusement de ce qui est toxique; on enlève peut-être à l'économie certaines substances toxiques qui doivent normalement sortir par la peau, mais non celles que le rein est chargé d'éliminer.

Ce qu'on enlève surtout à l'organisme par ces moyens, c'est de l'eau; le résultat inévitable est la diminution de la quantité des urines, et il m'est difficile d'admettre que cette diminution des urines soit un résultat utile chez des malades dont les urines sont déjà diminuées comme quantité et comme densité.

On agissait plus logiquement lorsqu'on s'est proposé d'augmenter la sécrétion urinaire par divers moyens. Tantôt on a cherché à diminuer l'état congestif du rein, soit dans les maladies aiguës, soit en cas de poussée congestive au cours d'affections chroniques de cet organe, à l'aide des révulsifs (ventouses scarifiées ou sèches, sangsues, sinapismes). Tantôt on s'est efforcé de stimuler le système nerveux en irritant ses extrémités cutanées, par des frictions, afin d'obtenir par voie réflexe une accélération de la circulation rénale et, par suite, une suractivité sécrétoire du rein. Je suis convaincu que, dans beaucoup de cas, les frictions cutanées augmentent la sécrétion urinaire.

On a demandé le même résultat à certains médicaments, le café, la digitale surtout, moyens différents des précédents, puisqu'ils s'adressent au système nerveux central.

A propos de la digitale, je ne puis me dispenser de vous dire que ce médicament ne doit pas être indifféremment employé à toutes les périodes des maladies du rein. Quand la fonction rénale est entravée, il est prudent de n'user qu'avec une extrême réserve de certains médicaments. Lorsque l'imperméabilité du

rein est devenue telle qu'il cesse de pouvoir éliminer les matières toxiques fabriquées par l'organisme, il retient aussi les substances médicamenteuses; il est aussi imperméable pour les poisons thérapeutiques que pour les poisons naturels, et l'emploi de médicaments toxiques, en pareil cas, n'a d'autre effet que d'associer l'intoxication médicamenteuse à l'intoxication urémique.

La digitale réussit pourtant, chez certains brightiques, à augmenter la quantité des urines, mais c'est surtout quand il y a des troubles cardiaques associés à la maladie du rein et quand celui-ci n'est pas encore très imperméable; à une période plus avancée, on doit redouter l'action de la digitale. Je ne dis pas qu'il faille absolument y renoncer, mais il faut en surveiller l'emploi de très près. La prudence ne consiste pourtant pas à n'employer que de petites doses; il faut employer, au contraire, des doses suffisantes, des doses qui risquent d'être toxiques, sinon on n'obtiendrait aucun effet; mais ces doses doivent être assez fractionnées pour qu'on ait le temps de supprimer immédiatement la médication, si l'on voit apparaître des signes d'intolérance, nausées, vomissements. Il va sans dire que la digitale est inapplicable à cette forme d'urémie, qui est caractérisée cliniquement par des accidents gastro-intestinaux.

Il est encore d'autres moyens d'augmenter la sécrétion des urines. On peut se proposer de déplacer une partie de la masse de sang qui est en stagnation relative dans certains départements du système vasculaire, et de la rejeter dans la grande circulation afin d'augmenter la pression dans les vaisseaux du rein. Entre les capillaires artériels de l'abdomen et le foie se trouve une masse assez considérable de sang accumulée dans le système porte, dans les parenchymes hépatique et splénique; on peut remettre en branle dans la circulation générale cette réserve presque stagnante; on peut vider, en un mot, le système porte pour augmenter la tension artérielle générale et consécutivement mettre en jeu la fonction rénale. Ce résultat peut être obtenu par l'introduction de l'eau froide dans l'abdomen, par l'emploi de lavements froids; j'ai vu, dans certains cas,

une anurie grave céder à l'usage des lavements froids, c'est donc un moyen qu'on ne doit pas négliger.

On peut faire ingérer des boissons fraîches qui, outre la stimulation qu'elles pourront imprimer à la contractilité des vaisseaux abdominaux, feront absorber une certaine quantité d'eau pour favoriser encore la diurèse. Parmi les liquides qu'il convient de prescrire, le lait est un des plus puissants médicaments qu'on puisse opposer aux accidents urémiques et non pas seulement à l'albuminurie. Ses avantages sont multiples, comme nous le verrons.

On pourrait peut-être aussi utiliser comme médicament un corps qui a été considéré jusqu'à ce jour comme un poison et qui est capable plus que tout autre de provoquer la sécrétion urinaire; je veux parler de l'urée, à laquelle on ne peut certainement attribuer les accidents urémiques et qui même a pour rôle de les combattre en forçant la barrière rénale. Chez les animaux, l'urée est démontrée expérimentalement diurétique. Chez l'homme sain, ingérée par la voie gastrique, elle n'a pas paru augmenter la quantité des urines. Il resterait à déterminer si chez l'homme malade, par les injections sous-cutanées d'urée, on ne réussirait pas à accroître la sécrétion urinaire. J'ai entrepris chez les animaux et plus tard chez l'homme des expériences dans ce sens. Chez une malade brightique avec affection cardiaque, j'ai vu une fois l'injection sous-cutanée d'urée provoquer une diurèse de 7 litres en vingt-quatre heures, mais je dois dire que, dans de nouvelles rechutes de l'oligurie chez cette même malade, l'injection d'urée a échoué, comme aussi d'ailleurs l'administration de la digitale, qui, quelques semaines auparavant, avait provoqué une diurèse abondante.

J'ai établi que la peau et le poumon ne peuvent vicarier le rein, devenu incapable d'accomplir sa tâche éliminatrice. Mais d'autres émonctoires ne le peuvent-ils? Ou du moins ne pourrait-on utiliser, comme émonctoires, de grandes surfaces muqueuses, comme celle du tube digestif, l'estomac et l'intestin?

Depuis longtemps on a combattu l'urémie par les vomissements. On a cherché à imiter ce qui se passe dans certains cas

d'urémie où les vomissements sont fréquents, on s'est proposé de provoquer à la surface de l'estomac une sécrétion de matières extractives. Il n'est pas démontré que les vomitifs augmentent notablement la sécrétion gastrique. Ils ont, par contre, deux inconvénients évidents; car ils produisent deux effets : l'abaissement de la tension artérielle, et, par suite, la diminution de la sécrétion rénale; l'augmentation de la sécrétion cutanée, ce qui diminue encore la sécrétion rénale.

On est, d'ailleurs, vite revenu de cette pratique, et on s'est adressé à l'intestin, dont on a provoqué l'hypersécrétion par les drastiques.

Les purgatifs ont été employés depuis très longtemps d'après des vues théoriques. C'est sur la théorie de Wilson que se sont appuyés les médecins qui ont voulu, au moyen des purgatifs, soustraire de l'urée au sang. Mais la sécrétion intestinale n'a pas une action élective sur l'urée; elle n'enlève l'urée au sang que dans la proportion où celle-ci se trouve dans le plasma sanguin. Si le sérum du sang contient, par litre, 32 centigrammes d'urée, le liquide exsudé dans l'intestin sous l'influence des purgatifs contient exactement 32 centigrammes d'urée par litre.

En revanche, si l'on enlève au sang un litre d'eau par la voie intestinale, c'est un litre d'eau qui passera en moins par la voie rénale; or ce litre d'eau, éliminé comme urine, aurait entraîné 50 fois plus d'urée. D'ailleurs, nous savons que la théorie de Wilson est fausse et que l'urée n'est pas la cause des accidents urémiques.

Voyons quelle est la composition des matières éliminées par les purgatifs, à ne considérer que les substances toxiques. Les purgatifs soustraient au sang : en première ligne, de l'eau; ils déshydratent le sang et par suite les tissus; cette déshydratation va peut-être diminuer les œdèmes et les épanchements dans les séreuses; elle soustraira peut-être de l'eau aux cellules, et, avec cette eau, une partie des substances toxiques. Mais il n'en résultera un effet favorable que si l'on restitue immédiatement aux tissus l'eau qu'on vient de leur enlever, sinon on n'aura fait

que déplacer le poison en le faisant passer des cellules dans les plasmas; après la déshydratation, il faut faire l'hydratation immédiate. C'est là un jeu dangereux, on n'est jamais sûr de graduer à volonté ces alternatives de soustraction et de restitution d'eau au sang et aux tissus.

Je ne veux cependant pas proscrire un moyen en faveur duquel la clinique semble s'être prononcée depuis longtemps. La diarrhée n'enlève pas l'urée du sang; mais elle en soustrait les poisons. Chez un adulte bien portant, j'ai pendant six jours consécutifs mesuré la toxicité urinaire par périodes de quatre heures. La courbe de cette toxicité se reproduisait chaque jour, régulièrement, toujours la même. Mais j'ai constaté une perturbation coïncidant avec une diarrhée. Pendant les quatre heures coïncidant avec cette diarrhée la toxicité urinaire avait diminué notablement. J'ai pensé que les poisons qui faisaient alors défaut dans les urines avaient été emportés par le liquide intestinal.

Nous n'avons jusqu'ici rencontré que des moyens nuisibles ou incertains. Que penser de la saignée? Que fait-on lorsqu'on soustrait du sang à un urémique? En enlevant 32 grammes de sang, vous lui enlevez 50 centigrammes de matières extractives; l'élimination quotidienne par les urines est de 8 grammes; vous enlevez donc ainsi le 1/16e de la matière extractive que l'urine aurait dû emporter. Ce résultat n'est pas insignifiant; car, si le rein devait enlever en une heure ces 50 centigrammes de matières extractives et si les accidents convulsifs ou comateux résultant de cette non-élimination peuvent tuer le malade pendant cette heure, la saignée que vous faites peut sauver la vie du malade en lui soutrayant momentanément l'excès de substance toxique qui fait éclater les accidents mortels.

En tout cas, il est certain qu'on soustrait à l'économie beaucoup plus de matières extractives par la saignée que par toute autre voie, la voie rénale exceptée; car *une saignée de* 32 *grammes en enlève autant que* 280 *grammes de liquide diarrhéique et que* 100 *litres de sueur*. D'ailleurs, ce n'est pas seulement 32 grammes de sang, la quantité que souti-

rent 2 sangsues, qu'on a enlevés en pareil cas. Abercrombie, Marshall-Hall, Rayer, et tant d'autres après eux, ont employé la saignée copieuse contre les accidents urémiques, et ils ont vu guérir des gens assurément menacés de mort.

C'est surtout dans les néphrites aiguës, curables, telles que la néphrite scarlatineuse, que la saignée trouve son indication formelle, si les accidents urémiques se montrent; car, dans ces cas, la maladie rénale ne demande qu'à guérir, si le malade ne succombe pas à l'assaut passager de l'urémie. Dans ces cas donc, il est obligatoire de pratiquer la saignée, non pas seulement parce qu'elle est légitimée théoriquement, mais parce que, pratiquement, elle s'est montrée utile.

Au contraire, dans les maladies chroniques du rein, l'utilité de la saignée est douteuse; on ne peut sans cesse recommencer à saigner un urémique dont le rein est définitivement et irrévocablement imperméable, on ne ferait que hâter sa mort en appauvrissant son sang; il n'y aura donc guère lieu de pratiquer la saignée dans l'urémie terminale des néphrites chroniques qu'une seule fois, au moment d'accidents qui menacent d'entraîner la mort immédiatement, et sans autre espoir que de différer de peu le terme fatal.

Puisque, dans la majorité des cas, on ne peut tirer grand bénéfice de la saignée, on a pensé à employer des contrepoisons capables d'opposer leurs effets physiologiques à ceux des poisons qui ont déterminé les accidents urémiques.

Les inhalations de chloroforme ont réussi, surtout dans cette intoxication particulière qui ressemble singulièrement à l'urémie, l'éclampsie des femmes en couches. Elles n'ont pas fait leurs preuves au même degré dans l'urémie des néphrites. En tout cas, elles ne trouvent leur application que dans la forme convulsive, et, bien entendu, on ne doit pas y songer pour les formes comateuses. C'est aussi à la forme convulsive que doit être réservée l'action du chloral, dont nous ne savons pas d'ailleurs quelle est la valeur exacte dans ces cas.

Le bromure de potassium, qu'on a aussi proposé, doit être repoussé de prime abord, car il peut lui-même déterminer l'in-

toxication par la potasse qu'il contient. Si l'on veut opposer une préparation bromurée aux accidents urémiques convulsifs, il faut s'adresser au bromure de sodium; mais jamais il ne faut accepter, pour les urémiques, *aucun sel de potasse*, pas plus le bromure de potassium que le nitrate de potasse. On les remplacerait d'ailleurs avec avantage par le bromure de sodium et par le nitrate de soude, aussi actifs thérapeutiquement et quarante fois moins toxiques.

Voilà donc le bilan de la thérapeutique de l'urémie, tel que nous l'ont léguée nos devanciers. Parmi tous ces moyens, que reste-t-il de valable? Certains agents diurétiques, en tête desquels le lait, et la saignée pour certains cas.

Peut-être cependant y aurait-il autre chose à faire contre les accidents urémiques, en appliquant cette *thérapeutique pathogénique* que je cherche à mettre en honneur depuis six ans que je professe.

Il y a peut-être des indications thérapeutiques à tirer de la connaissance que nous possédons des sources de l'accumulation des matières toxiques dans l'économie : la désassimilation, la sécrétion du foie, l'alimentation, les putréfactions intestinales. Cherchons si nous ne pourrions pas agir sur l'une ou l'autre de ces sources d'intoxication pour les tarir ou les diminuer.

Pouvons-nous entraver la désassimilation? Y a-t-il indication d'administrer ces substances qui passent pour ralentir les échanges nutritifs, et qu'on a appelés des médicaments d'épargne, l'arsenic, la valériane? Ce serait bien inutile. La maladie a produit elle-même cet arrêt de la désassimilation. L'accumulation des matières toxiques a entravé les conditions de l'osmose, un équilibre de tension s'est établi entre les liquides intra et extra-cellulaires, la circulation de la matière à travers la cellule ne s'opère plus qu'imparfaitement; les substances combustibles et l'agent comburant, l'oxygène, n'entrent plus qu'à peine en conflit, si bien qu'on voit baisser la température, preuve évidente du ralentissement de la nutrition. La température peut s'abaisser jusqu'à 30° dans le rectum. La maladie est allée elle-même au-devant du desideratum que nous for-

mulions; il est bien inutile de songer à entraver davantage les oxydations, dont l'insuffisance peut, à elle seule, devenir mortelle. Je vais plus loin; ce qui est surtout toxique, ce sont les produits de la vie sans oxygène. Augmentez l'oxygène disponible, vous n'augmenterez que très modérément la désassimilation; mais les produits de cette désassimilation seront beaucoup moins toxiques. J'ai vu le séjour dans l'air comprimé diminuer de plus de moitié la toxicité urinaire. Il est donc rationnel d'adopter la pratique de Jaccoud, qui vante les inhalations d'oxygène dans le traitement de l'urémie.

Que pouvons-nous faire pour lutter contre cette source de poison qui réside dans la sécrétion biliaire? On peut d'abord diminuer la quantité de bile sécrétée. Un moyen usité empiriquement et excellent est le lait, quand il est bien digéré; car, s'il n'est pas absorbé, il purge et augmente la sécrétion biliaire. Mais, quand la digestion du lait est parfaite, la constipation s'établit et le résidu fécal sec et dur qu'il laisse ne contient presque pas de pigment biliaire.

On peut encore expulser la bile quand elle est formée, en la balayant à l'aide de certains sels neutres dont l'action se borne à faire parcourir rapidement au contenu de l'intestin son trajet jusqu'à l'anus. Vous éviterez, en tout cas, les purgatifs potassiques, la crème de tartre soluble et le sel de Seignette.

Mais, dans la bile, la plus grande part de la toxicité incombe aux matières colorantes; nous avons prouvé que la bile décolorée est beaucoup moins toxique. Nous avons le moyen de décolorer la bile dans le tube digestif en administrant le charbon à dose suffisante.

Nous pouvons diminuer la source de toxicité qui réside dans l'alimentation, en diminuant celle-ci au point de vue surtout des matières minérales, de la potasse qui concourt pour une part importante à l'intoxication. On choisira, pour les urémiques, des aliments rapidement digérés et absorbés, ce qui aura encore l'avantage de ne pas livrer aux agents de la putréfaction intestinale de la matière indigérée, facilement putrescible. On recherchera des aliments peu riches en matières extractives et

en potasse, on écartera donc la viande; comme on l'avait fait empiriquement depuis longtemps, on choisira le lait, si peu riche en potasse, et qui a fait ses preuves à tant de points de vue dans le traitement de l'urémie. On y adjoindra le blanc d'œuf, au besoin le fromage, qui ne contient plus les matières minérales solubles du lait, et la viande bouillie; mais on interdira le bouillon.

Enfin, une indication fort importante est de lutter contre l'intoxication par les produits de la putréfaction intestinale. On doit s'efforcer d'abord de n'admettre que peu de matière putrescible dans le tube digestif, afin que le résidu de la digestion fasse des masses solides, ne présentant au contact de la muqueuse absorbante que des surfaces dures et peu étendues. Les résidus pâteux, incessamment brassés par l'intestin, livrent au contraire successivement à l'absorption le poison contenu dans leurs couches superficielles et profondes. L'alimentation lactée, quand elle est bien tolérée, ce qui est la règle quand le lait est ingéré par petites doses espacées, produit le résultat désirable, c'est-à-dire des matières fécales peu abondantes et solides. Ainsi, de quelque côté qu'on l'envisage, le lait s'oppose à toutes les sources d'intoxication.

Nous pouvons encore fixer les produits toxiques de la putréfaction intestinale, afin d'en entraver l'absorption, et le charbon nous en donne le moyen. Nous pouvons même lutter contre la putréfaction elle-même, en réalisant l'antisepsie intestinale. Nous possédons dans l'association de l'iodoforme au charbon, dans la naphtaline, des moyens qui, théoriquement, nous permettent de la pratiquer rigoureusement. Le salicylate de bismuth pourrait être employé dans le même but; et, si l'on se défiait du passage et de l'accumulation dans le sang de la petite quantité d'acide salicylique absorbée, on pourrait lui substituer le sous-nitrate. En fait, mon collègue, M. le Dr Tapret, a appliqué cette idée théorique au traitement des urémiques, et il a vu trois fois les accidents urémiques céder quand l'antisepsie intestinale eut été réalisée. J'ai vu moi-même, dans un cas, une dyspnée urémique formidable disparaître

du jour au lendemain après l'administration de la naphtaline; le malade, qui était diabétique, a succombé plus tard à des gangrènes, mais, à coup sûr, il fût mort beaucoup plus vite du fait de l'urémie. Ce ne sont que quatre faits, mais ils sont encourageants, surtout quand on songe au petit nombre de moyens thérapeutiques dont nous disposons contre l'urémie.

Ainsi, pour me résumer, les diurétiques et en première ligne le lait, — le lait comme aliment, — l'antisepsie intestinale, — la saignée contre les accidents immédiatement menaçants, — enfin les inhalations d'oxygène, voilà le traitement qu'a ratifié l'expérience. C'est aussi celui qui découlerait tout naturellement de la conception pathogénique que nous avons admise.

SEIZIÈME LEÇON

(19 mai 1885)

AUTO-INTOXICATIONS PASSAGÈRES OU AIGUES D'ORIGINE INTESTINALE ÉTRANGLEMENT INTERNE ET CONSTIPATION

Accroissement de la quantité de poison contenue dans le tube digestif, quand l'activité des fermentations normales augmente. — Symptômes et signes de l'augmentation des fermentations acides, et des fermentations putrides. Relation parallèle entre l'exagération des fermentations intestinales et l'accroissement de la toxicité des urines. — Poisons qui se trouvent dans l'intestin et passent dans les urines. — Phénol. — Indol et indican. — Crésol. — Matière qui donne la coloration rouge vineuse aux urines après addition de perchlorure de fer, mais qui n'est pas l'acétone.

Comment l'organisme se protège contre les poisons venus de l'intestin. Rôle du foie au point de vue de l'arrêt et de la destruction des poisons putrides. Expériences de Schiff et de G. H. Roger.

Utilité du durcissement des matières intestinales. — Rôle de l'auto-intoxication d'origine fécale dans l'étranglement interne et les états morbides appelés septicémies intestinales (Humbert). — Les deux périodes de la constipation : la constipation avec rétention de matières fécales liquides provoque des symptômes d'intoxication; le durcissement des matières rend la seconde période de la constipation moins nuisible.

Nous savons que les poisons contenus dans l'intestin, qu'ils proviennent des aliments, de la bile ou des putréfactions, entrent pour une part dans l'intoxication complexe appelée urémie. Nous pouvons donc comprendre que, si la quantité de poison augmente dans l'intestin, une intoxication devienne possible, alors même que la désassimilation ne livre pas au sang une plus grande somme de substance toxique, alors même que le rein demeure perméable.

Aujourd'hui nous allons étudier l'intoxication par résorption de matières contenues dans le tube digestif, sans adjonction d'autres états pathologiques.

L'expérimentation nous a prouvé que la toxicité du contenu intestinal est mixte, et nous a révélé ses diverses origines.

Ces origines, rappelons-les. 1° Les aliments, même les plus inoffensifs en apparence, la chair musculaire, sont toxiques surtout par les matières minérales et la potasse en première ligne; nous l'avons démontré par les injections de décoction aqueuse et d'extrait alcoolique de viande.

2° La bile contient du poison. Les 800 à 1000 grammes de bile qui sont versés chaque jour dans l'intestin d'un adulte de poids moyen sont toxiques par les matières colorantes surtout, par la bilirubine et aussi par d'autres substances, les unes connues, tels que les sels biliaires, les autres inconnues.

3° Les putréfactions qui se développent dans les résidus alimentaires engendrent du poison. L'extrait de 2gr,5 de viande putréfiée suffit pour tuer.

4° Enfin nous avons appris que les matières fécales sont toxiques, que cette toxicité est due pour la plus grande part à la potasse et à l'ammoniaque et, pour une autre part qui représente environ le cinquième de la toxicité totale, à la réunion des principes organiques, y compris les principes alcaloïdiques.

Ainsi les voies sont préparées pour l'étude de l'intoxication d'origine intestinale, puisque nous savons que, dans les conditions normales même, il y a matière à intoxication, et dans quelle proportion chacun des poisons renfermés dans l'intestin concourt à la toxicité de l'ensemble.

Nous allons voir maintenant que normalement les matières intestinales peuvent devenir plus toxiques, et que, même avec un rein fonctionnant librement, si la production des matières toxiques est par accident plus abondante, il pourra s'en accumuler dans le sang une proportion capable de faire apparaître des symptômes d'intoxication.

Quand les fermentations se font plus activement dans tout le tube digestif, on voit se produire une succession de phénomènes vraiment caractéristiques. Le développement insolite des gaz détermine le météorisme abdominal, le tympanisme,

qui peut être stomacal, intestinal, ou porter à la fois sur l'estomac ou l'intestin. Le dégagement de ces gaz se révèle par des éructations précédées de sensations brûlantes dans l'estomac, ou accompagnées de pyrosis dans l'œsophage et le pharynx. Il peut y avoir des vomissements acides, dont l'acidité est due le plus souvent à l'acide acétique, rarement à l'acide chlorhydrique. L'acidité de la bouche peut engendrer des altérations dentaires. Le contenu de l'intestin devenu anormalement acide peut non seulement provoquer la diarrhée en irritant la muqueuse, mais irriter même la peau au delà du rectum, ainsi que l'atteste l'érythème des fesses dans les dyspepsies acides du premier âge. La réaction acide se substitue à la réaction normale du contenu intestinal. On observe des changements dans la coloration des garde-robes; la bile est expulsée avec une couleur verte. La production d'hydrogène sulfuré diminuant, certaines substances administrées en vue d'arrêter la diarrhée, telles que le bismuth, ne donnent plus aux selles une coloration noire, car il ne se forme plus de sulfure de bismuth. Voilà des signes extérieurs qui indiquent, même à la vue, la production de fermentations acides dans le tube digestif.

Lorsqu'il y a prédominance des fermentations d'ordre putride, il se fait plutôt un dégagement excessif d'hydrogène sulfuré, d'ammoniaque, de sulfhydrate d'ammoniaque, qui se révèle à nos sens par l'odeur des gaz expulsés.

Parallèlement à ces phénomènes objectifs existent des phénomènes subjectifs, parmi lesquels les plus modérés sont la fatigue, l'accablement, la céphalée, les bourdonnements d'oreille et la surdité, les troubles de la vue, les vertiges.

Avec un rein perméable, les choses peuvent ne pas aller plus loin. Mais, si l'émonction rénale est insuffisante, on peut voir se développer une fraction d'intoxication urémique par simple exagération des fermentations intestinales. Si, par exemple, des vomissements abondants ont causé l'oligurie, on peut constater la réfrigération, la paralysie des vaisseaux cutanés, des crampes, des convulsions, du coma, des paralysies, la mort même, bien que le rein ne soit pas réellement malade. Il aura

suffi, pour faire naître de tels accidents, que la quantité de matière toxique introduite dans le sang dépasse l'activité des reins chargés de l'éliminer.

De la constatation des faits précédents on peut déjà conclure que la quantité des urines émises est très importante dans les intoxications d'origine intestinale; que les variations dans la toxicité urinaire peuvent donner, en pareil cas, la mesure du degré d'intoxication et qu'on doit trouver, sous l'influence des fermentations intestinales, une augmentation de la toxicité des urines. J'ai reconnu que, dans bon nombre de maladies, il en est ainsi. Si je supprime les fermentations intestinales, je fais diminuer la toxicité des urines; je la fais diminuer, mais non disparaître, puisque je ne supprime qu'une des sources naturelles de cette toxicité. Je puis diminuer la toxicité des urines, soit que je neutralise les produits des putréfactions à l'aide du charbon et que j'empêche leur absorption, soit que j'entrave les putréfactions elles-mêmes, en faisant l'antisepsie intestinale au moyen de l'iodoforme, de la naphtaline. J'ai donc prouvé la réalité du passage d'une plus grande quantité de matière toxique se rendant de l'intestin au rein en cas d'augmentation des fermentations intestinales.

Cette preuve avait été déjà donnée auparavant par la chimie. Dans mes expériences de 1882, où je ne m'étais préoccupé que d'une catégorie des substances toxiques, les alcaloïdes, j'avais montré qu'ils augmentaient parallèlement dans les matières fécales et dans les urines. J'avais conclu que l'organisme est de ce fait sous le coup d'une menace constante d'intoxication.

D'autres observateurs m'avaient précédé dans cette voie. Städeler, en 1848, avait trouvé du phénol dans les urines, sans en tirer aucune conclusion. En 1877, Baumann trouve du phénol dans les matières fécales; on doit bien admettre que celui-ci passe du tube digestif dans les urines.

En 1826, Tiedemann et Gmelin découvrent dans le duodénum une substance qui se colore en rose par l'eau chlorée, l'indol.

Braconnot, sans voir dans sa découverte une relation avec la précédente, a constaté dans l'urine une certaine substance

d'une couleur différente, la cyanourine, qui est l'indican, dérivé de l'indol.

En 1872, Jaffé fait une injection sous-cutanée d'indol et voit l'indican apparaître ou augmenter dans les urines. Donc l'indol qui est fabriqué dans les matières fécales est la cause de l'indican urinaire.

Ces premières expériences sont la source de tout ce qui a été fait depuis lors. Une expérience bien probante est celle de Senator : il recherche l'indican dans les urines des nouveau-nés et n'en trouve pas; il analyse le méconium et n'y trouve pas d'indol. Rien n'est mieux démontré aujourd'hui que la relation parallèle entre l'augmentation de l'indican dans les urines et de l'indol dans les matières fécales, c'est-à-dire des variations de l'indican urinaire suivant l'activité des fermentations intestinales. Aloÿsius Martin constate, dans toute maladie du tube digestif, une augmentation de l'indican urinaire. Hassal en signale une forte proportion dans les urines des cholériques; Gubler, dans la fièvre typhoïde et le choléra. Un des élèves de Gubler, A. Robin, en étudie les variations dans la fièvre typhoïde. Carter, Jaffé ont montré que l'indican urinaire augmente par suite de la rétention des matières fécales, dans l'obstruction intestinale, dans l'étranglement interne. Senator signale le même fait dans certaines constipations, où les matières alvines se maintiennent à l'état liquide ou demi-solide.

Des recherches analogues ont été faites pour d'autres substances, par Salkowsky pour le phénol, le crésol. On les voit augmenter, comme l'indican dans les urines, dans certaines diarrhées et dans l'obstruction intestinale.

J'en dirai autant d'une matière non définie chimiquement et révélée dans les urines par une coloration rouge vineuse qu'y provoque l'addition de perchlorure de fer. Elle a été observée par Senator, Riess, Litten, non seulement dans l'acétonémie ou le diabète sucré, dans l'anémie pernicieuse ou la leucocythémie, mais dans les états dyspeptiques graves, dans certains carcinomes stomacaux, tous cas dans lesquels se font dans le tube digestif des fermentations anomales. J'ai vu encore

assez souvent cette coloration des urines dans les formes graves de la dilatation de l'estomac, dans le cancer de l'estomac, dans la fièvre typhoïde. Cette matière, ce n'est pas l'acétone assurément; elle lui est analogue seulement par cette réaction au contact du perchlorure de fer. Elle était absente chez certains diabétiques dont l'haleine avait pourtant l'odeur de l'acétone. Je crois, avec les auteurs nommés plus haut, qu'elle est fréquemment en relation avec l'augmentation des fermentations dans le tube digestif.

Toutes ces matières connues ou entrevues ne sont que quelques-uns des produits des putréfactions intestinales, mais elles montrent bien le parallélisme entre l'apport des matières putrides dans le sang et leur augmentation dans les urines. On comprend donc que, si ces matières putrides sont fabriquées en excès, il en puisse résulter une intoxication, même sans que le rein soit malade. Cependant, comme toutes ces matières existent normalement dans le tube digestif, on peut se demander si l'organisme n'a pas d'autre protection contre elles que le rein. Il est possible que le foie opère cette protection, et que l'expérience de Schiff relative aux alcaloïdes soit d'une portée plus générale.

Cette hypothèse peut s'appuyer sur quelques expériences récentes faites dans mon laboratoire par M. G.-H. Roger.

L'extrait alcoolique de viandes pourries est deux fois moins toxique quand on l'injecte par la veine porte que lorsqu'on l'introduit par la circulation générale. Les extraits des matières intestinales du lapin et du chien tuent à plus faible dose les grenouilles privées de foie que les grenouilles saines, ou que celles auxquelles on a lié les vaisseaux afférents des reins. Il paraît donc certain que le foie arrête ou transforme les matières toxiques qui prennent naissance dans la cavité intestinale. Cette conception a encore été vérifiée expérimentalement: du sang puisé dans la veine porte du chien tue le lapin à dose de 13 à 14 centimètres cubes par kilogramme, alors qu'il faut 23 centimètres cubes de sang sus-hépatique.

Ces expériences nouvelles semblent venir à l'appui d'une

hypothèse émise depuis longtemps par Schiff. Vous savez qu'à la suite de la ligature brusque de la veine porte l'animal tombe dans la somnolence et meurt en une ou deux heures s'il s'agit d'un chien, en trente ou quarante minutes si l'expérience a été faite sur un lapin. Schiff suppose que la mort est due à une intoxication par suite de la rétention d'un poison que le foie serait chargé de détruire. Ce poison proviendrait de la désassimilation, et Schiff croit en démontrer l'existence par l'expérience suivante. Il enlève le foie d'une grenouille qui supporte bien l'opération, c'est-à-dire sans mort prochaine. Il lui injecte du sang d'un chien bien portant : elle ne meurt pas. Il lie la veine porte de ce chien, qui tombe dans la somnolence et meurt; il prend du sang de ce chien et l'injecte à la grenouille : celle-ci devient à son tour somnolente et meurt au bout d'une demi-heure ou d'une heure.

L'expérience a été répétée dans mon laboratoire par M. Roger : il a injecté à des lapins du sang de chien avant et après la ligature de la veine porte, dans les deux cas la toxicité a été la même : 25 centimètres cubes par kilogramme. Ce résultat, complètement opposé à celui de Schiff, ne me fait aucunement repousser l'idée que le foie arrête et transforme constamment des produits toxiques; la toxicité comparée des sangs porte et sus-hépatique le démontre. Seulement, dans l'expérience de Schiff, l'empoisonnement n'a pas le temps de se produire; l'animal semble succomber, comme l'avait dit Cl. Bernard, à l'hypérémie intestinale et à l'anémie cérébrale consécutive. Pour pouvoir étudier l'auto-intoxication après suppression de l'action du foie, il faudra aboucher la veine porte dans la veine rénale : l'expérience faite à un autre point de vue par Holnikew a permis une survie de huit à dix heures.

Je crois donc pouvoir conclure que le foie est un organe de protection pour l'économie, qu'il arrête une part plus ou moins grande de la matière toxique en général, non pas la totalité, puisqu'une partie passe dans les urines.

Le foie n'est certainement pas le seul agent protecteur de l'organisme contre les poisons; il faut encore faire intervenir

comme agent auxiliaire de protection la rapidité de l'expulsion intestinale par les déjections, le durcissement du contenu intestinal qui, transformé en bols fécaux solides, devient presque inoffensif, parce qu'il ne se prête plus à l'absorption.

Après avoir admis ce mécanisme hypothétique et théorique de l'intoxication par les poisons d'origine intestinale, voyons s'il existe réellement et cliniquement de telles intoxications.

J'emprunterai des renseignements sur ce point au travail de M. Humbert, qui a pris le mot de septicémie intestinale dans le sens d'intoxication. J'y trouve des exemples saisissants d'intoxication dans quelques-uns des phénomènes qui se produisent au cours des affections chirurgicales causant l'obstruction intestinale. En premier lieu se montrent des phénomènes mécaniques : l'arrêt des matières, la douleur accusée au-dessus de l'obstacle et le ballonnement abdominal; — puis des actes réflexes, des vomissements qu'on ne peut mettre sur le compte de l'intoxication, l'abaissement de la tension artérielle, la fréquence du pouls, les sueurs, etc. Souvent tous ces réflexes s'arrêtent au bout d'un ou deux jours, et pendant ces deux jours les vomissements cessent. — Puis apparaît une nouvelle phase, caractérisée par la prostration, le collapsus; une pâleur particulière de la peau, non pas blanche par spasme des vaisseaux, mais terreuse par imprégnation de substances colorantes; la réfrigération, les crampes musculaires. Humbert se demande si une part ne doit pas être faite à l'intoxication dans ce complexus clinique. Il faut certainement lui répondre affirmativement. Pourquoi cette période de répit? Elle est inexplicable par les réflexes. Au contraire elle trouve une explication dans l'intoxication. L'examen des faits précités ne nous offre pas sans doute une démonstration véritable, mais il donne à réfléchir. Il n'est pas rare d'observer des cas de hernie étranglée où les accidents continuent quand l'étranglement intestinal a été levé, parce que les matières putrides se répandent librement dans toute la longueur du tube digestif qui les absorbe.

Une objection souvent faite à l'hypothèse de l'intoxication d'origine fécale est le fait que la constipation soit compatible

avec la santé. Si cette hypothèse était vraie, dit-on, l'intoxication serait réalisée au summum chez les gens constipés. Je réponds que la constipation doit être envisagée comme une protection contre l'intoxication. Elle suppose que tout ce qui était absorbable a été résorbé, la partie aqueuse avec ce qu'elle tient en dissolution. Dans la constipation, il y a d'abord une phase préliminaire, où apparaît une menace d'intoxication; mais, dans la seconde phase, l'intoxication ne s'opère plus.

D'ailleurs, les constipés sont-ils des gens bien portants? Ils ont de la céphalée, des migraines, des vertiges. Les hypochondriaques, qui ont des souffrances surtout subjectives, sont des constipés; ils éprouvent un ensemble de troubles nerveux de la sensibilité, des bourdonnements d'oreille, des troubles psychiques. Tous les aliénés sont constipés, et les aliénistes s'efforcent surtout de lutter contre la constipation. Je ne dis pas, bien entendu, que les troubles psychiques soient causés par la constipation; je dis seulement qu'ils sont, dans une certaine mesure, exagérés par elle. Je dis que le système nerveux est entretenu en mauvaise disposition par la constipation, et qu'on rend un service aux malades atteints de troubles cérébraux lorsqu'on fait disparaître, en même temps que la constipation, la mauvaise disposition du système nerveux.

Ainsi nous pouvons voir, dans les deux exemples des septicémies de Humbert et de la constipation, le maximum et le minimum des accidents attribuables à l'intoxication d'origine intestinale.

DIX-SEPTIÈME LEÇON

(21 mai 1885)

AUTO-INTOXICATIONS INTESTINALES AIGUES OU PASSAGÈRES
EMBARRAS GASTRIQUES, INDIGESTIONS
EMPOISONNEMENTS PAR LES VIANDES GÂTÉES

Explication des symptômes de l'embarras gastrique par la rétention de matières toxiques dans l'estomac. — Du lavage de l'estomac dans certaines obstructions intestinales. Indication de vider l'intestin en chirurgie et en obstétrique.
Indigestions avec production excessive de matières toxiques dans le tube digestif. — Présence d'acide sulfhydrique dans l'intestin et aux émonctoires dans un cas d'indigestion grave (Senator). — Cas d'indigestion avec quantité énorme d'alcaloïdes dans l'intestin et les urines.
Empoisonnements par les viandes gâtées, les vieilles saucisses. — L'épidémie d'Andelfingen. — Pourquoi ces états morbides sont des intoxications et non des infections.

Je viens de vous montrer dans l'étranglement interne et dans la constipation les deux extrêmes, le maximum et le minimum de l'intoxication d'origine intestinale. Dans l'état morbide encore mal connu qu'on appelle *embarras gastrique*, les choses sont, à l'origine, obscures et complexes.

Nous ignorons quelle est la cause primordiale de l'embarras gastrique, mais nous savons qu'il existe, à un moment donné, dans cette affection une diminution des sécrétions : de la salive, d'où l'état pâteux de la bouche ; du suc gastrique, dont le pouvoir peptogène est amoindri ; des glandes intestinales, ce qui engendre la constipation. L'appétit est diminué, et cela est fort avantageux, puisque la puissance digestive est moindre et qu'une alimentation aussi copieuse qu'à l'ordinaire livrerait aux ferments parasitaires plus de matière putrescible. Dans ces conditions de sécrétions digestives imparfaites, je vois la possibilité d'un développement de fermentations anomales.

Il est certain que les troubles subjectifs éprouvés par les malades ne peuvent être expliqués par une insuffisance alimentaire d'aussi courte durée. Au contraire, la production de fermentations putrides rend compte de l'amertume de la bouche, de la céphalalgie, de l'accablement. Si je n'ai donc pas de renseignements sur la cause première de la maladie, j'ai des raisons pour supposer qu'une part doit être faite à l'intoxication dans la pathogénie de quelques-uns des accidents.

Chez certains individus, qui, habituellement diarrhéiques, n'ont pourtant chaque jour qu'une seule garde-robe liquide et fétide, on observe presque toujours la céphalée, des vertiges, quelques frissonnements; ils accusent en général l'amertume de la bouche; leur haleine, leur peau ont une odeur désagréable. Or toutes ces incommodités peuvent disparaître momentanément par l'évacuation du contenu du gros intestin. L'individu qui se réveille avec une sensation d'accablement en peut être débarrassé par un simple lavement. Ce que je vous dis là ne constitue pas une démonstration, mais c'est une raison de plus à ajouter aux probabilités en faveur du rôle joué par l'intoxication dans la genèse d'accidents nerveux incommodes, quoique atténués, en dehors même de toute maladie nettement constituée.

On peut voir des accidents plus graves céder après la simple évacuation du contenu du tube digestif. Le lavage de l'estomac n'est pas un moyen curatif à proprement parler, mais il enlève certains malaises, la céphalalgie, la migraine. Chez quelques malades atteints de dilatation de l'estomac, le lavage fait disparaître non seulement la douleur, le pyrosis, les aigreurs, mais tous les autres accidents dits réflexes. Certes, le lavage ne guérit pas la dilatation de l'estomac, mais il est dans certains cas nécessaire et rend des services considérables en atténuant les plus pénibles symptômes, services manifestes, malheureusement transitoires aussi. Dans mon service se trouvait une femme dont l'estomac était dilaté; elle souffrait d'une céphalée sus-orbitaire constante. Le lavage était toujours suivi immédiatement de la disparition de cette céphalée.

Quand l'estomac renferme des matières plus toxiques, ce qui arrive par exemple dans l'obstruction intestinale, le lavage a une utilité non moins manifeste. Senator avait formulé cette indication. M. Chantemesse en a pu vérifier la réalité chez un malade de mon service, atteint d'une obstruction intestinale de cause ignorée. Les vomissements fécaloïdes attestaient l'accumulation de matières toxiques dans l'estomac et pouvaient expliquer les accidents généraux qui accompagnent l'étranglement interne : pouls petit, algidité par paralysie des vaisseaux cutanés, etc. Quatre litres d'un liquide horriblement fétide furent évacués par la sonde gastrique, et on vit disparaître les accidents du péritonisme qui ressemblent si bien à ceux des intoxications. Une nouvelle accumulation de matières fécaloïdes fut suivie du retour des symptômes graves, que fit disparaître de nouveau l'évacuation du contenu stomacal, et l'individu guérit. Il guérit, non pas par le lavage, mais grâce au lavage qui lui accorda un répit en arrêtant son intoxication et lui donna, je suppose, le temps de lever lui-même son étranglement.

Voilà donc des cas où des accidents toxiques causés par le reflux de matières putrides dans l'estomac ont disparu grâce au lavage.

Il est d'autres circonstances où l'on peut supposer que la stagnation des matières intestinales cause la fièvre. Après la laparotomie, la fièvre ne peut être expliquée, dans bien des cas, par un état septique du péritoine, et on la voit céder après la suppression de la constipation (Küstner). Les accoucheurs savent bien que certains incidents fébriles qui surviennent à la suite des couches peuvent disparaître après une évacuation alvine spontanée ou provoquée par un léger purgatif.

Cette influence nuisible de la stagnation des matières dans l'intestin, après les opérations, explique d'anciennes traditions oubliées dans la pratique chirurgicale. Il était de règle jadis de préparer les opérés en leur administrant successivement un vomitif un jour, puis un purgatif le lendemain, et cela à deux ou trois reprises. On ne pousse plus si loin aujourd'hui cette thérapeutique préventive ; mais, l'opération faite, à moins qu'il

ne s'agisse d'une opération sur l'abdomen, on peut avec avantage, paraît-il, d'après le témoignage de M. Verneuil, provoquer des garde-robes. Ce sont là des faits cliniques qui concordent avec la théorie.

Il y a des cas dans lesquels on a pu démontrer que les accidents graves d'une indigestion vraie étaient d'ordre toxique. Senator a vu chez un de ses amis un fait de ce genre où l'intoxication résultait de l'acide sulfhydrique produit dans les entrailles mêmes du malade. Il y avait eu des vomissements et des éructations exhalant, ainsi que les gaz émis par l'anus, l'odeur d'œuf pourri. Les accidents consistèrent en lipothymies, anxiété, obnubilation. Or le poison put être décelé aux émonctoires : les gaz émis noircissaient le papier imprégné d'acétate de plomb; les garde-robes, les urines aussi contenaient de l'acide sulfhydrique. On put donc observer dans ce cas certains symptômes qui font partie du tableau classique de l'empoisonnement par l'hydrogène sulfuré, comme de certaines indigestions. On a démontré la présence de ce poison dans l'intestin, puis dans les urines; il est donc certain qu'il avait traversé le sang.

Chez quelques personnes, des aliments spéciaux, sans être nullement toxiques ni putrides, déterminent régulièrement une indigestion et des phénomènes graves. En pareil cas, s'il y a intoxication, elle est le fait non de l'aliment, mais de la non-digestion : les sucs digestifs cessent de transformer un aliment que l'estomac n'aime pas à recevoir; le système nerveux produit des troubles sécrétoires : le suc gastrique cesse de fluer dans l'estomac, ou bien l'acide chlorhydrique en est absent au moment du conflit des aliments avec les microbes. Or l'acide chlorhydrique ne sert pas seulement à gonfler et à hydrater la masse alimentaire : il doit la protéger contre les ferments parasitaires. Ceux-ci n'étant plus neutralisés, les fermentations anomales se produisent dans l'estomac et dans l'intestin; les produits toxiques de ces fermentations sont résorbés; il en résulte une intoxication, qui n'est pas grave heureusement, parce que la fonction rénale protège l'organisme.

En 1882, j'ai fait connaître l'observation suivante. Un homme

ne peut supporter le poisson cuit de la veille et refroidi. Un jour qu'il avait usé de cet aliment, que son système nerveux n'accepte pas, la digestion s'arrêta, et il éprouva les accidents ordinaires d'une indigestion d'abord stomacale, puis intestinale. La diarrhée dura non seulement jusqu'à ce que les dernières parties de l'aliment ingéré fussent éliminées, mais bien au delà encore. Elle s'accompagnait de prostration et d'angoisse. Or, les premiers accidents ne se sont montrés qu'après une véritable période d'incubation de huit heures, pendant laquelle sans doute les microbes avaient fabriqué la quantité de poison qui causa une intoxication si prolongée; et pour qu'il se fût fabriqué une telle abondance de poison, il fallait qu'il y eût eu une véritable multiplication des bactéries normales du tube digestif. De fait, j'ai pu évaluer la quantité des microbes, dans ce cas, au tiers de la masse fécale. Il y avait augmentation des alcaloïdes intestinaux, puisque, de 12 grammes de matières fécales, j'ai pu retirer assez d'alcaloïdes pour en estimer la proportion à 15 milligrammes par kilogramme de matière fécale. Dans les urines se trouvait aussi une quantité d'alcaloïdes 50 fois supérieure à la quantité normale.

Voilà donc un cas où, sans qu'il y eût eu introduction dans le tube digestif de viande en fermentation, et sans qu'on ait pu constater de microbes particuliers, par la seule multiplication des bactéries normales s'était produite une augmentation considérable d'une au moins des substances toxiques que recèle d'ordinaire l'intestin.

Je connais l'observation de trois personnes qui furent prises simultanément d'accidents du même genre. Déjeunant ensemble, elles avaient mangé du poisson avec un certain dégoût vers dix heures ou onze heures du matin. A sept heures du soir, l'une des trois se sent indisposée; les deux autres se mettent à table, mais se trouvent atteintes, au dessert, d'accidents identiques. Il s'agissait d'un malaise consistant en vertiges, prostration, vomissements et diarrhée. Ces symptômes n'étaient pas le résultat d'une intoxication, puisqu'ils n'étaient apparus qu'après une incubation de huit heures. La diarrhée n'était pas celle qui

survient dans l'indigestion et qui cesse aussitôt après l'élimination des aliments non digérés; elle a continué, nuit et jour, pendant huit jours, avec huit à quinze évacuations quotidiennes. Les malades restèrent pendant tout ce temps dans un état demi-soporeux. Les trois personnes ont guéri, et pour toutes trois la durée fut égale. Cette maladie peut être attribuée légitimement à une putréfaction qui s'était opérée dans le tube digestif et à une multiplication des agents putrides qui avaient fabriqué des poisons.

On doit reconnaître dans ces faits quelque chose d'analogue à l'empoisonnement par les saucisses, connu depuis un siècle et demi, depuis 1735. Les faits abondent. Muller, en 1869, en avait rassemblé 263 observations.

On a recherché dans le résidu des viandes la substance toxique. Cette recherche était demeurée sans résultat jusqu'à Hoppe Seyler, qui a découvert l'existence d'un alcaloïde, mais sans en démontrer la toxicité. Brouardel et Boutmy, plus heureux, ont démontré la toxicité d'un alcaloïde qui était contenu et dans les viscères d'une femme morte après avoir mangé de l'oie conservée et dans ce qui restait de cette oie. Cet alcaloïde présentait des analogies avec la conicine, mais aussi des différences.

Il est certain que des intoxications véritables peuvent résulter de l'ingestion de viandes gâtées. Gaspard et Panum ont démontré que la putréfaction des viandes engendre un poison capable de déterminer des accidents graves et mortels. Mais, dans ces faits, les accidents sont précoces; ils commencent une demi-heure après l'ingestion des viandes corrompues.

D'ailleurs, en général, on ne mange pas de viandes réellement putréfiées et capables déjà d'intoxiquer par elles-mêmes. On ingère des viandes qui commencent seulement à se putréfier, au sein desquelles les microbes sont à l'œuvre pour déterminer un processus fermentatif, qui va continuer dans des conditions particulièrement favorables lorsque l'aliment gâté se trouvera dans le tube digestif. Les accidents qui en résultent sont alors

tardifs; ils n'éclatent que de huit à dix-huit heures après l'ingestion des aliments suspects. Dans cette période d'incubation, aucun symptôme ne révèle l'explosion qui se prépare; mais, une fois que le poison est formé, les accidents toxiques sont rapides.

Krautzer a raconté une histoire d'intoxication par les saucisses. Quatre personnes s'étaient régalées de saucisses de Wurtemberg, à peine cuites, car les délicats estiment surtout les saucisses dont la partie superficielle seule a subi l'action du feu. Sur ces quatre personnes, une resta indemne d'accident, les trois autres furent malades et l'une d'elles mourut. Après dix-huit heures d'incubation, les accidents éprouvés furent identiques, à l'intensité près : ils consistèrent en troubles de la vue, strabisme, diplopie, ptosis, dilatation pupillaire et phénomènes paralytiques. Des injections de pilocarpine, qui furent pratiquées, n'amenèrent pas la sudation. Ainsi voilà une intoxication par un poison qui dilate la pupille et entrave la sécrétion sudorale, qui par conséquent n'est pas sans analogie avec l'atropine. Or, parmi les alcaloïdes putrides, il en est un doué de propriétés analogues, que j'avais extrait autrefois des matières fécales de malades atteints de fièvre typhoïde, maladie au cours de laquelle les putréfactions intestinales sont si intenses.

Nous venons de voir une petite épidémie de famille. On a vu aussi des épidémies analogues sévir sur toute une localité. La chair malsaine d'un animal est livrée à la consommation de tout un village, au moment d'une fête qui attire beaucoup de monde. L'incubation des accidents ayant été longue chez les premiers consommateurs, on continue à distribuer de la viande gâtée aux gens venus des villages voisins. Ceux-ci, rentrés chacun chez soi, sont pris d'accidents identiques, et toute une série de petites épidémies se déroule, ayant pour origine l'infection causée par la viande malsaine consommée dans le village où avait eu lieu la fête.

Il y a douze ans, j'ai rompu des lances contre Lebert pour interpréter l'épidémie d'Andelfingen. Dans cette petite ville de

Suisse, des morts très nombreuses résultèrent d'une intoxication par la viande gâtée. Et cependant il y eut toujours une lente incubation et une longue durée, qui éliminent l'idée d'intoxication. Il s'agissait plutôt d'une maladie qui peu à peu se développait chez l'individu et continuait après l'élimination complète de l'aliment gâté. En pareil cas, les matières même saines, ingérées ensuite, se putréfient à leur tour.

On a pensé, à propos de cette maladie, à la trichinose, à la fièvre typhoïde. Griesinger était partisan de cette dernière opinion. Lebert, au contraire, penchait pour l'intoxication par la viande gâtée. Ayant eu les documents en main, j'insiste sur la longue durée de l'incubation qui fut observée chez les malades. Il a été démontré depuis qu'il ne s'agissait pas de la trichinose. L'autopsie de quelques-uns des gens qui avaient été alors malades et avaient guéri ayant été faite longtemps après, on ne trouva pas de kystes calcifiés dans leurs muscles. Si l'on se range à l'opinion de Lebert, on ne peut accepter que la viande gâtée ait causé des intoxications ; les accidents ne peuvent être expliqués que par le mécanisme de l'infection.

Pourquoi certains individus n'ont-ils eu aucun symptôme de maladie, malgré qu'ils eussent consommé la même viande que ceux qui ont été malades ou sont morts? C'est probablement qu'ils avaient mangé les parties les plus cuites de la viande gâtée, les parties extérieures, où l'action de la chaleur avait en partie neutralisé le poison.

Ainsi, dans l'épidémie de famille dont j'ai parlé plus haut et dans laquelle, sur quatre personnes ayant mangé la même saucisse, une resta indemne de tout accident, ce fortuné fut l'apprenti, à qui les patrons avaient donné la croûte de la saucisse, beaucoup moins prisée par eux que la partie centrale, mais où les microbes avaient dû être détruits par l'action de la chaleur.

L'infection dans les cas que je viens d'examiner n'est point une infection sans quelque rapport avec l'intoxication, car il ne s'agit pas d'une infection générale, mais d'une infection de surface. Sans doute, il se fait alors une augmentation plus ou moins

rapide et énorme de la quantité des agents infectieux introduits dans le tube digestif; mais, secondairement à l'infection, se produit probablement une intoxication. Il est des maladies infectieuses où les microbes habitent le sang; ils peuvent soustraire l'oxygène aux globules ou faire embolies dans les petits vaisseaux. Il est d'autres maladies infectieuses où les microbes sont présents dans certains tissus et y provoquent des lésions anatomiques. Dans tous ces cas les accidents et la mort s'expliquent facilement. Mais il est d'autres maladies infectieuses où les microbes n'existent que sur une surface muqueuse, où ils ne pénètrent pas et n'altèrent pas la membrane limitante. Comment, dans ces cas d'infection de surface, expliquer les accidents généraux et la mort, sinon par une intoxication? Le péril pour l'organisme ne peut découler que de l'absorption par celui-ci de produits toxiques sécrétés par les agents infectieux. Les petits microbes fabriquent du poison comme beaucoup de grands champignons.

Il est des cas où une infection s'opère non plus d'une façon aiguë, transitoire, mais pendant plusieurs mois et plusieurs années; elle est le résultat des putréfactions habituelles dont le tube digestif est le siège dans beaucoup des maladies chroniques qui l'affectent et qui s'opposent à la bonne digestion comme à la bonne élaboration de la matière. Cela se voit dans le cancer de l'estomac, dans certaines dyspepsies chroniques, dans la dilatation de l'estomac. Alors, outre les inconvénients qui, au point de vue de la nutrition, découlent d'une digestion imparfaite et d'une insuffisante alimentation, on voit survenir des symptômes et des altérations qui attestent la détérioration chronique de l'organisme par une intoxication.

DIX-HUITIÈME LEÇON

(23 mai 1885)

AUTO-INTOXICATIONS GASTRO-INTESTINALES CHRONIQUES. DILATATION DE L'ESTOMAC.

L'auto-intoxication chronique ayant pour point de départ le tube digestif s'observe dans les diarrhées chroniques, le cancer de l'estomac ou de l'intestin, les dyspepsies chroniques. — La dilatation de l'estomac peut être prise comme type des états morbides qui produisent l'auto-intoxication chronique.

Incrédulité d'une partie du public médical au sujet de la dilatation de l'estomac. Sa fréquence démontrée par la statistique clinique. Pourquoi elle a été jusqu'ici méconnue. Elle ne peut être révélée que par des signes physiques. — Insuffisance de la percussion comme procédé de recherche de la dilatation. — Valeur du bruit de clapotage comme procédé de délimitation de l'estomac.

Conséquences de la dilatation gastrique.

Accidents directs du côté du tube digestif et de ses annexes. — Gastrite. — Dyspepsie gastro-intestinale. — Congestion hépatique. — Ectopie du rein droit : le rein flottant ou mobile n'existe que chez les femmes et les militaires; il est amené par la congestion réitérée du foie chez des individus dont la base du thorax subit une constriction habituelle.

Accidents lointains et à distance. — Troubles de l'innervation : sensibilité au froid, troubles des sens et de l'intelligence.

Troubles de la nutrition générale et des émonctoires. Dermatoses. — Catarrhe des muqueuses. — Albuminurie et peptonurie. — Inflammation de certains tissus : phlébite, etc.

Modifications du tissu osseux : déformation des articulations phalango-phalanginiennes des doigts; sa valeur sémiologique. — Relation possible entre la dilatation de l'estomac, le rachitisme et l'ostéomalacie.

Comment peut-on expliquer le retentissement de la dilatation de l'estomac sur tout l'organisme. — Beau avait déjà enseigné combien les dyspepsies impressionnent le système nerveux. — Du coma dyspeptique.

Les accidents généraux de la dilatation de l'estomac ne sont pas plus surprenants que ceux des néphrites. — Dignité fonctionnelle et importance du tube digestif dans la hiérarchie des organes. — Pourquoi le cortège symptomatique de la dilatation de l'estomac ne doit pas être confondu avec l'arthritisme ; il constitue tout au plus l'*arthritis minor*.

Types cliniques de la dilatation de l'estomac : formes latente, dyspeptique, hépatique, névrosique, cardiaque, asthmatique, rénale, cutanée, rhumatismale, consomptive aiguë ou chronique.

Maladies de déchéance où conduit la dilatation de l'estomac : chlorose, tuberculose.
La dilatation de l'estomac réalise une diathèse acquise.

Les faits énumérés dans la précédente leçon ne constituent pas tous une démonstration rigoureuse de l'intoxication ; ils la font seulement présumer. Toutefois il en est quelques-uns qui emportent la conviction, celui de Senator par exemple, dans lequel un même poison, l'hydrogène sulfuré, fut décelé dans l'intestin et dans tous les produits excrétés; celui qui m'est personnel et où j'ai trouvé des alcaloïdes en quantité énorme dans les urines comme dans l'intestin.

L'intoxication secondaire peut seule expliquer les accidents mortels consécutifs aux infections de surface; car, si l'on comprend le mécanisme de la mort dans les maladies où l'agent infectieux se répand dans tout l'organisme, dans le sang ou dans les principaux viscères, comment la vie pourrait-elle être suspendue par une maladie où l'agent infectieux reste à la surface de la muqueuse du tube digestif, si cet agent infectieux ne fabrique pas un poison qui, étant absorbé, se diffuse dans toute l'économie pour aller imprégner les éléments cellulaires ou impressionner énergiquement le système nerveux?

Il y a d'ailleurs des cas dans lesquels on a pu isoler et définir chimiquement les corps toxiques, comme l'ont fait Brouardel et Boutmy. Il en est d'autres où les symptômes observés ont une analogie remarquable avec certains empoisonnements bien connus; Lépine et Daniel Mollière virent une occlusion intestinale suivie d'accidents simulant l'intoxication par l'atropine : rougeur scarlatiniforme, mydriase, accélération du pouls.

Nous allons aborder maintenant les intoxications chroniques ayant pour point de départ le tube digestif. Elles peuvent s'observer dans les diarrhées chroniques, dans le cancer de l'estomac ou de l'intestin, dans les dyspepsies chroniques, et, pardessus tout, dans la dilatation de l'estomac.

Il y a un an, j'ai apporté la statistique analytique de 220 cas de dilatation de l'estomac que j'avais observés personnellement; j'en puis apporter aujourd'hui près de 400 cas, dont 274 ont

été vus par moi hors de l'hôpital et les autres dans mon service. Lorsque je vous ai exposé, l'année dernière, mes vues sur les conséquences de la dilatation de l'estomac, je n'ai pas rencontré ici de contradicteurs, ayant seul la parole. Mais à la Société médicale des hôpitaux, dans la presse et dans les conversations avec des confrères, j'ai trouvé l'incrédulité et la raillerie, qui, dans notre pays, accueillent toujours une affirmation nouvelle. Je crois que mes contradicteurs ont passé à côté de la question, qu'ils ne pouvaient juger d'ailleurs, parce que les faits leur manquaient pour contrôler ma manière de voir. Je ne sais si mes contradicteurs ont fait, depuis lors, le contrôle de ce que j'avais avancé; moi je l'ai fait, ce contrôle. On peut dire, il est vrai, que mon contrôle doit être tenu pour suspect. Mais cependant, si je ne m'abuse, il me semble que les dénégations, qui étaient universelles, sont plus rares, moins bruyantes; il peut y avoir divergence sur la fréquence de tel accident morbide concomitant ou de la maladie elle-même, mais on n'en nie plus l'existence.

J'ai dit que la dilatation de l'estomac n'était ni une curiosité anatomique, ni une rareté; que, très fréquente chez l'homme malade, elle est relativement rare chez l'homme sain, et je me suis même demandé si les gens en apparence non malades, qui ont les signes physiques de la dilatation de l'estomac, sont vraiment sains. J'ai dit que, généralement, la dilatation gastrique avait existé longtemps avant le début de la maladie à laquelle on la trouve associée et qu'il y avait lieu de considérer, chez un très grand nombre de malades, à côté de la maladie principale par laquelle on les désigne, l'autre, la dilatation de l'estomac, qui a l'air d'être accessoire et qui peut-être a préparé l'invasion de la première.

Pourquoi la dilatation de l'estomac a-t-elle été méconnue si longtemps, étant si fréquente? — Parce qu'on ne peut la reconnaître qu'en constatant ses signes physiques; or le plus souvent l'interrogatoire des malades, les symptômes qu'ils accusent ne sont pas de nature à la faire rechercher.

En effet, j'ai pu affirmer, d'après l'analyse des faits, que la

dilatation de l'estomac peut exister sans déterminer de sensations anomales, sans accidents dyspeptiques ni gastralgiques dans les deux tiers des cas. C'est une maladie qui ne crie pas; on comprend qu'elle passe inaperçue.

Les signes physiques permettant de reconnaître une dilatation de l'estomac peuvent être fournis par différents procédés d'examen clinique. — La percussion est difficile et délicate à pratiquer, quelquefois insuffisante, faussée dans ses résultats par la sonorité du côlon; — la succussion ne fournit pas de signe certain; elle peut amener le bruit de flot dans un estomac normal, et d'ailleurs elle ne peut révéler les dimensions de la dilatation.

J'ai indiqué comme le meilleur signe le bruit de clapotage, déjà signalé par Chomel. Mais il faut, pour qu'il ait toute sa valeur séméiotique, qu'il n'y ait pas eu récemment ingestion d'une quantité d'aliments trop considérable, capable de produire mécaniquement une distension passagère; il faut que le clapotage soit perçu chez une personne à jeun. Si vous ne l'entendez pas du premier coup, vous ne devez pourtant pas affirmer que l'estomac n'est pas dilaté. Il peut être aplati et tomber flasque derrière la paroi abdominale comme un tablier; mais, si vous introduisez un tiers de verre d'eau dans un estomac dilaté, vous entendrez immédiatement le clapotage dans une région infiniment plus étendue qu'à l'état normal. Jamais chez l'homme sain ce phénomène n'est perceptible quinze heures après un repas. J'accepte encore par courtoisie qu'il faille percevoir le clapotage au-dessous du milieu d'une ligne tirée de l'ombilic sur le point le plus proche du bord costal gauche. Mais, en réalité, cette ligne importe peu. Tout estomac qui ne se rétracte pas quand il est vide est un estomac dilaté. La dilatation n'est pas la distension. Un estomac dilaté est un estomac forcé, dont la cavité n'est que virtuelle quand il est vide, parce que ses parois s'accolent, mais qui n'est plus capable de s'amoindrir en se rétractant.

Ce n'est pas tout cependant de savoir que l'estomac est dilaté; il faut connaître d'une façon précise les dimensions de cet esto-

mac dilaté, connaître son extrême limite en bas et son extrême limite à droite de la ligne médiane, poursuivre la recherche du clapotage jusqu'à ce qu'il disparaisse de haut en bas et de gauche à droite, et établir ainsi ses limites par la détermination de deux lignes, tracées sur les confins de la zone où l'on observe le clapotage : l'une de ces lignes étant horizontale; l'autre, verticale, parallèle à la ligne médiane et située à droite de cette ligne.

Est-il possible, comme on l'a dit, de confondre le clapotage stomacal avec le clapotage intestinal ? Non ; celui-ci s'entendrait plus bas. D'ailleurs, on procède à la recherche de haut en bas et de gauche à droite. En outre, il est facile de constater que l'arrivée de l'eau dans l'estomac est immédiatement suivie du bruit de clapotage ; l'eau n'a pas eu encore le temps d'arriver dans le côlon. J'insiste encore sur la nécessité de s'assurer de la constance du phénomène, qui, recherché dans les mêmes conditions, doit toujours être perçu dans les mêmes points.

Si la démonstration peut être considérée comme cliniquement faite, elle l'est aussi anatomiquement. On fait naître le clapotage sur le cadavre et on délimite les dimensions de la zone où il s'entend ; on ouvre la paroi abdominale et on peut se convaincre que ce sont bien là les limites de l'estomac ; puis on recoud la paroi, et de nouveau on perçoit le clapotage dans les mêmes limites.

Soyez certains qu'on ne se donne pas souvent la peine de rechercher la dilatation de l'estomac dans les conditions exactes que j'ai indiquées, et moins encore de la mesurer. Cependant on doit pouvoir connaître exactement le nombre de centimètres que mesure un estomac.

S'il existe vraiment de vastes dilatations de l'estomac, telles que je les ai indiquées, s'il est des estomacs qui, pendant des années, tombent jusqu'au pubis, ainsi qu'on l'a pu vérifier à l'autopsie, il paraît *a priori* impossible qu'une telle anomalie puisse exister sans troubles de la santé. Assurément, on peut avoir un grand estomac et ne pas éprouver de troubles dyspeptiques, mais on est victime de troubles dans l'élaboration de la

matière. Les hommes dont l'estomac est dilaté n'accusent que très tardivement leurs malaises; ils sont cependant mal portants longtemps avant de devenir des malades.

Leurs maladies sont alors des maladies de déchéance, parce que la matière alimentaire, incomplètement digérée et subissant des fermentations putrides, ne suffit plus à leur nutrition. Ils sont victimes d'une insuffisante alimentation, et parce que l'imperfection de la digestion réduit le taux de la matière assimilable, et parce que la fermentation putride détruit encore une partie de celle-ci; car l'acide chlorhydrique du suc gastrique trop dilué n'est plus capable de s'opposer aux actes fermentatifs anomaux engendrés par les ferments figurés.

On constate donc chez les individus qui présentent les signes physiques de la dilatation de l'estomac :

1° La phthisie pulmonaire;

2° La chlorose (qui toutes deux s'accompagnent de dilatation gastrique, la première dans les 2/3 des cas, la seconde dans les 4/5 des cas);

3° Des accidents nerveux hypochondriaques. On voit des hommes sans énergie qui se présentent à l'hôpital parce qu'ils ne peuvent plus travailler à cause d'une débilité physique et morale; on les considère souvent comme des paresseux, sinon comme des hypochondriaques; on fait une erreur de diagnostic.

4° Enfin d'autres accidents si variés, si multiples, que leur énumération provoque de prime abord l'incrédulité.

Je ne reviendrai point sur les détails que j'ai donnés l'an dernier à ce sujet. Je dois cependant en refaire l'indication sommaire.

On rencontre chez les malades dont l'estomac est dilaté des ACCIDENTS DIRECTS DU CÔTÉ DU TUBE DIGESTIF.

L'appétit est, en général, conservé; il peut être augmenté. La plupart des dilatés mangent copieusement. L'ingestion n'est nullement douloureuse. Mais au bout de deux, trois, quatre heures, l'estomac se ballonne, des éructations se produisent, inodores d'abord, puis aigres, quelquefois fétides; une sensa-

tion de pesanteur ou de brûlure à l'épigastre, du pyrosis, des régurgitations dont l'odeur aigre *démontre* la réalité des fermentations anomales qui s'opèrent dans l'estomac, car l'acide chlorhydrique n'a pas d'odeur aigre, celle-ci est due à l'acide acétique.

Les matières fécales sont généralement pâteuses, puantes, acides; quoique molles, elles sont expulsées lentement et avec peine. Leur acidité est due, on peut s'en assurer, à la prédominance de l'acide acétique.

La conséquence de ce développement d'acide dans toute la longueur du tube digestif est un état inflammatoire. On observe le catarrhe de l'estomac, la gastrite ulcéreuse, à laquelle les malades peuvent succomber après vingt-cinq ans de *mauvais estomac*; ce sont les *faux cancers*, comme on l'a dit, ou gastrites malignes sans tumeur.

Le gros intestin s'enflamme; autour des matières fécales se voient des sécrétions glaireuses, du sang quelquefois (entérite membraneuse).

Outre les phénomènes de dyspepsie gastro-intestinale existe la congestion hépatique. On trouve chez les gens à estomac dilaté un foie tuméfié, le plus souvent indolent; quelquefois existe un endolorissement de l'hypochondre droit, quelquefois de l'ictère sans décoloration des garde-robes.

Cette congestion du foie est passagère et se modifie très rapidement, elle peut paraître et disparaître en deux ou trois jours; aussi passe-t-elle souvent inaperçue. Sur les 274 cas que j'ai observés hors de l'hôpital, je l'ai trouvée 13 fois sur 100, c'est-à-dire dans le 1/8e des cas.

La connaissance de cette tendance à la congestion hépatique n'est pas sans intérêt au point de vue de l'explication de l'ictère récidivant des enfants.

Elle explique peut-être aussi l'ectopie du rein droit, que j'ai toujours vue coïncider avec une dilatation de l'estomac; or, je ne puis croire que cette coïncidence soit fortuite. Elle avait été constatée en 1875 par Bartels; cet observateur a une opinion différente de la mienne sur le lien qui unit les deux faits, ectopie

du rein et dilatation de l'estomac. Bartels croit le déplacement du rein primitif : le rein, dit-il, tombe sur la portion horizontale du duodénum, s'oppose mécaniquement à la sortie des aliments hors de l'estomac, qui se dilate. Mais, si le rein se déplace primitivement, pourquoi est-ce toujours le rein droit? Moi je dis que le rein droit se luxe parce que c'est le foie qui le chasse de sa loge. On ne trouve pas l'ectopie du rein droit chez tous les gens dont l'estomac est dilaté, mais uniquement chez ceux dont le thorax est le siège d'une constriction habituelle à sa base, chez les femmes et chez les militaires. Bartels a reconnu le fait. Le corset et la ceinture empêchent le foie, lorsqu'il augmente de volume, de passer au-devant du rein. Or, si 10 ou 15 fois par an se produisent des poussées de congestion hépatique, on comprend facilement que le rein, refoulé peu à peu, se déplace consécutivement à l'élongation graduelle de ses attaches vasculaires. On observe, sur l'ensemble des dilatations de l'estomac, la luxation du rein 14 fois sur 100. Si l'on tient compte du sexe, la fréquence est de 28 p. 100 chez la femme, de 3 p. 100 seulement chez l'homme. Or, si chez la femme plus du quart des dilatations sont ainsi attribuables à la luxation du rein, la dilatation de l'estomac devrait être chez l'homme sensiblement moins fréquente que chez la femme. Pourtant l'expérience démontre que la dilatation de l'estomac est au moins aussi fréquente chez l'homme que chez la femme.

La dilatation de l'estomac, à cause des fermentations anomales qui en sont la conséquence, s'accompagne en outre d'ACCIDENTS LOINTAINS, dont beaucoup font partie du cortège classique des dyspepsies, et sont considérés comme d'ordre réflexe. Ce sont d'abord les *accidents nerveux* des dyspeptiques (la dyspepsie s'accompagne de dilatation de l'estomac dans les 7/8es des cas).

Les malades ont l'accablement au réveil, — au bout d'une demi-heure, ils ont souvent reconquis leur alacrité. Ils accusent un cercle douloureux autour de la tête, des céphalées, de la tristesse, un caractère plus difficile, la sensibilité au froid, l'insomnie, les vertiges qui appartiennent à l'histoire de toutes les

maladies de l'estomac, l'obscurcissement de la vue, l'hémiopie, la diplopie, la faiblesse du muscle droit interne de l'œil, les hallucinations de la vue silencieuses et solennelles; l'engourdissement partiel et passager des membres, d'un bras, d'une jambe; — la contracture des extrémités des mains, signalée par Küssmaul, Dujardin-Beaumetz, Hanot, Hayem, et dont j'ai observé récemment un exemple. J'ai vu une malade qui, à deux heures du matin, se réveillait en sursaut, angoissée, avec une contracture des mains, contracture qui s'étendait jusqu'aux bras et aux épaules; cet état durait depuis cinq semaines. Je constatai chez elle une dilatation de l'estomac, et prescrivis le régime approprié; la nuit suivante, elle n'eut pas sa crise, elle ne l'eut pas les nuits ultérieures, tant qu'elle observa son régime. Un jour elle y manqua; la nuit même, la contracture des mains reparut. Elle a disparu définitivement depuis, grâce à l'observance continue d'une meilleure hygiène.

J'ai signalé encore l'aphasie transitoire, une fois la syncope mortelle, — des troubles de l'innervation vasculaire, la sensation de deux ou trois doigts morts, — les palpitations, la rougeur de la face trois heures après les repas, la fausse angine de poitrine, — les sueurs nocturnes localisées à la tête, au cou, au thorax. Je signalerai encore après Chantemesse et Le Noir les névralgies intercostales bilatérales.

Tous ces phénomènes peuvent être, à la rigueur, considérés comme réflexes. Mais il en est d'autres qui découlent de métamorphoses anormales de la matière. Ceux-là, comment les expliquer, sinon par une intoxication?

Outre les accidents nerveux qui sont à tort ou à raison considérés comme réflexes, j'ai constaté, chez les gens dont l'estomac est dilaté, des *accidents du côté de la nutrition générale* et des *troubles des émonctoires*.

J'ai dit que ce sont en général des malades frileux; ils ont cependant des sueurs faciles, nocturnes, ou diurnes, et après le moindre exercice, une promenade à pied sur un terrain uni, après avoir monté deux étages. Ces sueurs ont une odeur fade ou aigre, de pain moisi, disent quelques-uns des malades.

On note chez eux l'eczéma 13 fois sur 100, le pityriasis présternal ou capitis, le pityriasis versicolor.

L'urticaire n'est pas rare chez les dilatés. Or, l'urticaire, bien qu'elle ne passe pas pour une maladie d'intoxication, et qu'on ne la signale pas fréquemment au cours des maladies infectieuses, a été constatée empiriquement pendant les indigestions et les embarras gastriques. On l'a vue succéder à l'ingestion des moules, de certains poissons avariés, de coquillages divers. Ne sont-ce pas là toutes causes toxiques? L'urticaire a été observée souvent après la ponction du kyste hydatique du foie; on l'a attribuée, en pareil cas, à l'introduction d'une partie du liquide kystique dans le péritoine et à sa pénétration ultérieure dans les voies lymphatiques; ce serait là encore une sorte d'intoxication. C'est à tort qu'on a mis en cause exclusivement l'action du péritoine. Étant chef de clinique, j'ai vu une jeune fille atteinte d'un kyste hydatique, pour lequel Béhier avait conseillé l'ouverture large du foie au moyen de cautérisations successives suivant la méthode de Récamier; afin de faire naître des adhérences avec la paroi abdominale, on avait, grâce à la pâte de Canquoin, pratiqué comme une sorte de tunnel dans le tissu hépatique. On arriva à un kyste de volume si minime qu'on crut qu'il y avait des kystes multiples et qu'on dut recourir alors à des ponctions faites dans le fond du tunnel. Il s'écoula seulement quelques cuillerées d'un liquide nettement hydatique, dans lequel des crochets furent micrographiquement constatés. On pousse alors plus loin et on voit s'écouler un jet de sang rouge, venu d'une branche de la veine-porte. Cependant le seul accident fut une éruption universelle d'urticaire. Il est évident que la pénétration du liquide kystique s'était faite directement dans le sang, et que c'est là un cas d'urticaire nettement toxique sans l'intermédiaire du péritoine.

Je pense d'ailleurs que l'urticaire est souvent d'ordre toxique, comme d'autres éruptions congestives avec élevures du derme, les éruptions quiniques qui peuvent revêtir les formes érythémateuse, scarlatiniforme ou papuleuse, comme une variété d'érythème copaïhivique, comme l'exanthème de la belladone.

Chez certaines jeunes filles, on voit l'acné des tempes, de la région mentonnière, coïncider fréquemment avec la dilatation de l'estomac, ainsi que l'acné rosée, avec ces rougeurs écarlates du nez et des joues qui se montrent deux heures environ après les repas et qu'on a depuis longtemps considérées comme indices d'un mauvais estomac. Ne sont-ce pas des manifestations cutanées d'origine toxique, comme celles qui suivent souvent l'ingestion du chloral?

Je suppose que, comme après l'ingestion de ces divers médicaments, les vaso-moteurs cutanés sont impressionnés par l'action directe du poison ou que leur perturbation est le résultat d'un réflexe du système nerveux. Pourtant, quand il s'agit de sécrétions morbides comme l'acné, l'eczéma, il est difficile d'admettre la médiation du système nerveux. Ne vaut-il pas mieux incriminer l'élimination d'acides gras volatils? Quelle que soit d'ailleurs l'interprétation, le fait empirique de l'enchaînement entre la dilatation de l'estomac et un grand nombre de manifestations cutanées reste certain; c'est bien un enchaînement et non une association fortuite. Comme explication pathogénique, je vous propose provisoirement l'intoxication.

Les muqueuses, comme les téguments cutanés, servent à éliminer les matières gazeuses, les acides gras volatils, qui résultent des fermentations anomales accomplies dans l'estomac. L'odeur de l'haleine est un témoin de l'élimination par la muqueuse respiratoire. En outre, les personnes atteintes de dilatation de l'estomac s'enrhument facilement, toussent habituellement; leurs bronches sécrètent des mucosités qui se détachent difficilement et amènent de la dyspnée, des sibilances. J'ai relevé les bronchites sibilantes, rebelles, récidivantes, 10 fois sur 100 dans ma statistique actuelle (au lieu de 15 p. 100, statistique de l'an dernier), la respiration dyspnéique à caractère paroxystique rappelant l'accès d'asthme 4 à 5 fois sur 100. J'ai noté aussi le coryza récidivant, les éternuements fréquents le matin. Là encore je soupçonne qu'il faut invoquer plutôt l'élimination de substances toxiques que l'acte réflexe.

Du côté des reins, existent des troubles importants. Sans

parler de l'ectopie, sur laquelle je n'ai plus à revenir et dont le mécanisme est tout particulier, l'albuminurie est extrêmement fréquente, non seulement à l'état de traces, mais en quantités pondérables, massives, sous forme d'un coagulum rétractile, lorsqu'on fait succéder l'action de la chaleur à celle des réactifs coagulants. Je l'ai constatée 17 fois sur 100 cas dans ma statistique la plus récente (j'avais dit 13 p. 100 l'an dernier). Quand l'état de l'estomac s'améliore, l'albuminurie diminue ou disparaît même, pour récidiver au moindre écart de régime. Elle suit une marche parallèle à celle de la maladie.

Faut-il considérer l'albuminurie comme dyscrasique et résultant d'une viciation de la nutrition générale? Est-elle la conséquence de l'irritation, de l'inflammation du tissu rénal par des substances toxiques qu'il élimine? Je n'entreprends pas de résoudre ces questions.

L'albuminurie est variable comme intensité et comme persistance; le plus souvent elle est curable. Dans certains cas, elle est durable, étant le signe d'une lésion rénale. M. Tapret avait signalé le bruit de galop dans un cas où l'albuminurie paraissait être liée à l'existence d'une dilatation de l'estomac; l'albuminurie ayant disparu, le cœur a cessé de battre suivant le rythme albuminurique; plus tard, il est vrai, les troubles cardiaques sont revenus. J'ai observé plusieurs cas analogues.

La peptonurie est fréquente dans la dilatation, où je crois l'avoir signalée le premier. Tandis qu'à l'état normal la peptone ne peut pas être découverte dans le sang, soit qu'elle se transforme en albumine dans son passage à travers la paroi intestinale, soit que le foie la métamorphose, soit que les globules blancs s'en emparent, — chez certaines personnes atteintes de dilatation de l'estomac elle passe et reste dans le sang et est dialysée lors de son passage à travers le rein.

Enregistrons maintenant des modifications de la nutrition générale chez les gens dont l'estomac est dilaté. Bon nombre d'organes souffrent, il n'est donc pas surprenant qu'on ait à noter l'affaissement des forces, la diminution de l'énergie physique et morale, l'amaigrissement dans les phases avancées,

mais aussi souvent une obésité flasque avec pâleur, d'abondants dépôts d'urates dans les urines, l'augmentation de l'acidité de celles-ci et l'apparition de la coloration rouge vineux par addition de perchlorure de fer.

L'inflammation peut s'emparer de certains tissus : on observe des phlébites. J'ai constaté 2 fois sur 100 la phlébite spontanée, et j'ai insisté sur l'importance de cette constatation, qui ne permet plus d'accorder à la phlébite spontanée survenant au cours d'une dyspepsie chronique la signification que lui assignait Trousseau. Le purpura, qui indique la fragilité, la mauvaise nutrition des vaisseaux, existe 2 à 3 fois sur 100.

Enfin je dois rappeler l'existence de modifications du tissu osseux au voisinage de certaines articulations. J'ai insisté sur la fréquence des nodosités des articulations phalango-phalanginiennes des doigts. Elles sont constituées par l'élargissement de la base de la deuxième phalange; dans quelques cas rares, sur la partie antérieure de la base siègent deux nodules latéraux comme on en voit aux nodosités rhumatismales d'Heberden, qui, elles, siègent toujours à la troisième articulation. On peut voir souvent les quatre doigts des deux mains présenter simultanément ces déformations. Presque toujours les malades sont étonnés quand on appelle leur attention sur elles, ils croient les avoir toujours eues. Quelquefois pourtant les parents savent la date approximative de leur apparition, après une absence, après le retour du collège. Chez quelques personnes existent des douleurs dans les articulations qui vont se déformer.

Quelquefois d'autres articulations peuvent être déformées; j'ai constaté à l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce nodosité et douleur. Dans des cas beaucoup plus rares, j'ai vu de la douleur et de la tuméfaction au niveau du poignet. On observe quelquefois des gonflements douloureux d'autres articulations, et, en particulier, de l'extrémité interne de la clavicule.

Sur l'ensemble des faits, j'ai noté les déformations articulaires 25 fois sur 100, et chez les hommes pris à part 32 fois sur 100. Elles sont susceptibles d'amélioration, d'atténuation si

l'estomac s'améliore; j'ai vu des oscillations parallèles à l'état de celui-ci.

Quelle peut être la signification de ces nodosités?

On m'a objecté qu'elles étaient l'effet du rhumatisme, comme la dyspepsie. Mais vraiment ce n'est pas là le lieu d'élection des déformations rhumatismales. Le rhumatisme chronique partiel affecte le genou, la hanche; les nodosités d'Heberden siègent à la troisième articulation des doigts. La goutte asthénique primitive, le rhumatisme déformant prend les poignets, les articulations métacarpo-phalangiennes d'abord, et secondairement seulement les deuxièmes articulations. Pourquoi ne voit-on pas dans la dilatation de l'estomac d'autres articulations se prendre, les genoux, les métacarpo-phalangiennes? D'ailleurs, les signes abarticulaires du rhumatisme manquent chez les dilatés de l'estomac porteurs de nodosités aux doigts, et ce n'est que par une pétition de principes qu'on les attribue à l'arthritisme.

En tout cas, je maintiens la réalité du fait empirique suivant : quand vous trouverez des personnes dont les doigts présenteront, au niveau des deuxièmes articulations, les nodosités dont j'ai parlé, vous constaterez presque toujours aussi chez elles les signes physiques d'une dilatation de l'estomac.

On peut voir les nodosités siéger aussi aux deuxièmes articulations des orteils; rarement on est amené à les rechercher en consultation; les recherchant, je les ai trouvées dans quelques cas.

Non seulement d'autres articulations peuvent être prises, mais le tissu osseux devient malade, même dans la continuité des os longs. Ainsi peuvent être expliqués quelquefois le rachitisme et l'ostéomalacie. Si chez l'enfant le rachitisme peut être, ainsi que l'a dit M. Comby, une des conséquences de la dilatation de l'estomac, il m'a paru dans plusieurs cas que l'ostéomalacie, chez l'adulte, pouvait recevoir une semblable interprétation.

En résumé, il semble découler de l'existence de tant de troubles organiques et fonctionnels chez les personnes atteintes

d'une dilatation de l'estomac que celle-ci crée dans l'organisme une aptitude particulière des tissus à s'enflammer, et des perversions de nutrition d'où résultent la fragilité de quelques-uns et les modifications de forme de certaines parties.

Ce qui a provoqué la surprise chez beaucoup de médecins lorsque j'ai prétendu établir une relation de cause à effets entre la dilatation de l'estomac et les autres symptômes qui sont associés à elle, c'est la diversité de ces symptômes qu'un simple changement de forme de cet organe ne leur paraissait pouvoir expliquer. Nombreuses pourtant sont les maladies locales qui retentissent sur tout l'organisme.

Depuis longtemps, depuis Beau, et avant lui, on savait combien les dyspepsies impressionnent le système nerveux, le sentiment, les mouvements, les nerfs vasculaires, l'idéation; on a admis que certains accidents nerveux, la contracture des extrémités peuvent être engendrés par des troubles gastro-intestinaux. Quelle que soit la maladie de l'estomac, certains troubles fonctionnels suffisent à faire naître le coma dyspeptique, qui, symptomatiquement, est identique au coma diabétique.

Ce coma a été vu dans le cancer, la gastrite chronique ulcéreuse, je l'ai vu dans la dilatation de l'estomac. Jacksch et Senator l'ont convenablement décrit. — C'est d'abord une agitation motrice, une jactitation; puis survient une somnolence graduelle, rapidement changée en coma. On note une dyspnée singulière, 20 ou 30 respirations seulement par minute, mais constituées par une inspiration profonde, laborieuse, avec de grands mouvements du larynx et une expiration gémissante, haletante. La température est normale, le pouls petit, fréquent et dépressible. L'odeur de l'haleine rappelle celle du chloroforme; probablement elle est due à la même substance que celle qui s'exhale par l'haleine des diabétiques, puisqu'on la trouve dans les urines avec la même réaction chimique. Elle a, d'ailleurs, été signalée aussi dans la leucocythémie, l'anémie pernicieuse.

Est-il donc étonnant que de grands accidents nerveux puissent être causés par une simple dilatation de l'estomac?

Que se passe-t-il dans la gastro-entérite chronique des enfants, liée à une alimentation défectueuse ou prématurée? D'abord apparaît une diarrhée verte, acide au point d'excorier les fesses; puis se montrent des phénomènes éloignés, fièvre, éruptions cutanées (érythémateuse, eczémateuse, pustuleuse); enfin les nodosités particulières du rachitisme. Voilà bien des altérations du tissu osseux engendrées par une maladie primitive de l'estomac.

On a bien accepté, non sans se faire prier, que, le rein étant malade, il peut en résulter des accidents généraux : hydropisies, accidents nerveux, céphalée, prurit, surdité, amaurose, dyspnée par troubles fonctionnels du cœur, mais aussi modifications de la structure du cœur, hypertrophie du ventricule gauche avec signe stéthoscopique (galop au premier temps par dédoublement du premier bruit). On a bien admis, parce que chaque fait était présenté isolément et successivement, que tous ces faits si variés découlent de la maladie du rein. Je crois que de même on arrivera pour la dilatation de l'estomac à reconnaître que les accidents si variés qui l'accompagnent lui sont subordonnés.

Si j'ai cette conviction, c'est que je me représente le rein comme un organe d'une dignité fonctionnelle inférieure à celle du tube digestif; il rejette au dehors de la matière sans la modifier, et cependant que de troubles ses maladies font apparaître dans l'organisme!

Que ne peut-il donc se passer quand l'estomac est lésé, lui dont le dérangement fonctionnel dérange tout l'intestin? Comment son dérangement ne retentirait-il pas sur tout l'organisme? Songez à l'importance physiologique du tube digestif. Il introduit dans l'organisme toute la substance solide et liquide, tout, sauf l'oxygène, et avant d'introduire la matière, il doit l'élaborer. Il n'a donc pas seulement un rôle d'émonctoire, mais son mauvais fonctionnement doit vicier certains appareils d'émonction et les cellules de tout l'organisme.

Quelques personnes veulent bien admettre la réalité de l'assemblage symptomatique que j'ai indiqué, mais elles ne

considèrent pas que tous les symptômes associés soient subordonnés à l'estomac ; il y aurait enchaînement entre eux et lui, mais non subordination. Comme, dans certains cas de dilatation, on trouve réunis plusieurs symptômes qui rappellent l'arthritisme, nodosités des jointures, migraines, névralgies, bronchites sibilantes, eczéma, et comme l'arthritisme détermine des dyspepsies accompagnées d'un certain degré de laxité de l'estomac, on s'est appuyé sur cette coïncidence pour dire que la dilatation de l'estomac n'est qu'une des conséquences de l'arthritisme comme les autres symptômes dont je viens de parler.

Mais cet assemblage de symptômes d'apparence arthritique n'est que la menue monnaie de l'arthritisme? Ce sont des désordres qui peuvent apparaître en dehors de l'arthritisme ; ce ne sont pas les grands signes fondamentaux de la diathèse, c'est pour ainsi dire l'*arthritis minor*. Nous n'avons rencontré dans cette énumération ni le diabète, ni la goutte. Voilà deux maladies qui ne s'observent pas en dehors de l'arthritisme ; au contraire, la dilatation de l'estomac est rare chez les diabétiques et les goutteux. Ils peuvent y arriver cependant par la porte de la dyspepsie si, dyspeptiques, et pourtant gros mangeurs, ils accumulent un repas sur un précédent non digéré, s'ils prennent des repas irréguliers et trop copieux. Je ne dis pas que l'arthritisme n'est pas en cause à titre de prédisposition dans la pathogénie de certaines dilatations de l'estomac. Mais il y a une autre influence, l'hérédité directe de cette disposition organique. On voit très souvent une mère et ses quatre enfants atteints de dilatation. Est-ce parce qu'ils vivent en commun de la même manière et subissent les mêmes désordres hygiéniques? Non, c'est qu'il y a des familles où les estomacs ont une tendance congénitale à se laisser dilater.

Dans une salle d'hôpital, sur 10 malades pris au hasard vous trouverez trois dilatations. Cette fréquence de la dilatation dans la classe hospitalière, qui est moins prédisposée à l'arthritisme, concorde peu avec l'opinion qui veut voir dans la dilatation de l'estomac une affection de nature arthritique. Il est vrai que de

notre temps les hommes des classes laborieuses ont emprunté aux classes dirigeantes un certain nombre de leurs défauts et de leurs vices d'hygiène.

Mais je n'espère pas beaucoup convaincre la génération dont je fais partie; quand on a son siège fait, on n'aime pas à le quitter pour entreprendre des études nouvelles. Je m'adresse donc surtout à ceux qui font maintenant leur éducation, et je leur demande de contrôler mes affirmations. Ce n'est pas par la discussion immédiate qu'on peut trancher de tels litiges, mais uniquement par des faits. Or, parmi ceux qui attaquent ma manière de voir, combien y en a-t-il qui veuillent rechercher la dilatation de l'estomac chez tous les malades? Parmi ceux qui le veulent, combien y en a-t-il qui sachent le faire? Et parmi ceux qui savent rechercher l'existence d'une dilatation, combien peu se préoccupent d'en mesurer l'étendue!

Si nous examinons maintenant sous quelles apparences la dilatation de l'estomac se présente à nous, nous sommes amenés à lui reconnaître plusieurs types cliniques.

Il existe une *forme latente;* c'est la plus fréquente, puisqu'elle constitue les deux tiers des cas. Aucune sensation anormale n'est accusée par le malade, aucun trouble fonctionnel n'est révélé par son interrogatoire. L'examen organopathique minutieux de tous les organes peut seul amener à reconnaître les signes physiques d'une dilatation de l'estomac.

Dans la *forme dyspeptique*, le malade se plaint de douleurs, de la lenteur de ses digestions, et souvent de constipation.

La *forme hépatique* est constituée par la congestion du foie, que révèlent l'augmentation de volume de cet organe et la sensation de pesanteur dans l'hypochondre droit. Elle s'accompagne quelquefois d'ictère, et paraît fréquente chez les jeunes sujets, ce qui donne peut-être l'explication de l'ictère chronique de l'enfance.

Il existe une forme qui simule la lithiase biliaire; des douleurs pseudo-gastralgiques, qui sont souvent vraiment gastralgiques, se montrent tardivement lorsque commence la digestion intestinale, alors que l'acide chlorhydrique commence à faire défaut

et que l'acide acétique, produit en quantité excessive, irrite la muqueuse des voies digestives.

On doit placer le rein mobile plutôt dans la forme rénale, quoiqu'il dépende des congestions réitérées du foie.

Au *type névrosique* se rattachent les vertiges, l'accablement matinal, la migraine, les spasmes vasculaires des doigts, l'irritation spinale, la névrose cérébro-cardiaque, l'hypochondrie, les contractures des extrémités.

La *forme cardiaque* comprend les palpitations, l'essoufflement, les battements des tempes, les rougeurs de la face, l'angoisse cardiaque, la fausse angine de poitrine.

La *forme asthmatique* ou bronchitique est celle où le coryza est fréquent, où des mucosités glutineuses obstruant les canaux bronchiques provoquent une toux pénible avec sibilances, qui disparaît quand le malade a réussi à les expulser.

La *forme rénale* est très importante à connaître. Quand on a constaté chez une personne une albuminurie qui n'est pas l'albuminurie transitoire d'une fièvre, alors qu'on est indécis entre l'hypothèse d'une lésion du rein et celle d'une affection cardiaque, il faut penser aussi que cette albuminurie peut être d'origine dyspeptique et stomacale, puisque, 17 fois sur 100, l'albuminurie coexiste avec la dilatation de l'estomac. Simultanément peuvent exister les mêmes accidents que ceux qui sont sous la dépendance des autres albuminuries, l'hypertrophie cardiaque par exemple.

Sous le nom de *forme cutanée* on peut réunir l'urticaire, l'acné rosée, certains eczémas circonscrits, etc.

La *forme rhumatismale*, quoique le mot soit défectueux, est caractérisée par la prédominance des manifestations articulaires, qui attirent de suite l'attention et qui sont prises souvent à tort pour du rhumatisme chronique. A cette forme peut être rattachée la phlébite; j'ai vu celle-ci chez des médecins qui avaient de la dilatation de l'estomac et se considéraient comme atteints de phlébite rhumatismale.

Enfin il y a lieu d'admettre un *type consomptif aigu* ou *chronique*.

Dans le type consomptif aigu, le malade a toujours souffert de l'estomac depuis dix ou quinze ans, puis rapidement il se sent anéanti et bientôt il ne peut plus quitter sa chambre, ni même son lit. Le médecin, ne trouvant aucune lésion organique, appelle ce cas une fièvre nerveuse. — Le type consomptif chronique est le cas de tant de malades qui, dans les hôpitaux, passent pour paresseux ou hypochondriaques.

On pourrait multiplier ces types; mais autour de ces dix-là peuvent se grouper tous les autres symptômes.

Il faut encore rappeler que la dilatation de l'estomac rend l'économie plus vulnérable et ouvre la porte aux MALADIES DE DÉCHÉANCE : la *chlorose* chez les jeunes filles, la *phthisie pulmonaire* sont amenées souvent par la dilatation de l'estomac. Celle-ci existe chez les deux tiers des tuberculeux, et, si on l'a recherchée assez tôt, on peut se convaincre que les signes physiques de la dilatation ont précédé de longtemps quelquefois les premiers troubles révélateurs de la tuberculose.

J'ai donc cru pouvoir dire que la dilatation de l'estomac réalise une véritable *diathèse acquise*, une disposition morbide due à un trouble de la nutrition générale.

Ne lui voit-on pas, par exemple, engendrer des altérations du squelette par le même mode que celui auquel on attribue la production du rachitisme? S'il est vrai que dans le rachitisme ce soit la formation d'acide lactique en excès qui empêche la calcification des os, chez les malades atteints de dilatation de l'estomac la formation dans le tube digestif et l'absorption d'acide acétique en quantité constamment excessive expliquent peut-être les nodosités des doigts. J'ai vu même l'ostéomalacie se produire; du moins les os étaient douloureux au niveau des côtes, du rachis, du fémur, du bassin; j'ai vu la douleur augmenter par la station au point de rendre la marche impossible.

DIX-NEUVIÈME LEÇON

(26 mai 1885)

DE LA DILATATION DE L'ESTOMAC (suite).

ÉTIOLOGIE, PATHOGÉNIE, THÉRAPEUTIQUE PATHOGÉNIQUE

Causes de la dilatation de l'estomac. — Causes hygiéniques : distension excessive, permanente ou trop fréquente, de l'estomac par suite d'une mauvaise hygiène alimentaire. — Causes pathologiques : inflammations catarrhales ou interstitielles, obstacles mécaniques à l'évacuation du contenu de l'estomac. — Causes physiologiques : insuffisance de l'innervation; débilité congénitale ou acquise de la tunique musculeuse. — Relations réciproques entre la fièvre typhoïde et la dilatation de l'estomac : prédisposition des dilatés à contracter la fièvre typhoïde.

Thérapeutique basée sur la connaissance des causes. Stimulants généraux. Hygiène alimentaire. Régularité et rareté des repas. Alimentation substantielle sous un petit volume. Choix des aliments. Inconvénients des boissons alcooliques et de tout ce qui entretient des fermentations excessives dans l'estomac. — Pourquoi le pain peu cuit est mal digéré : récentes recherches sur la fermentation panaire.

Nécessité de réduire la quantité des boissons. — Comment la diététique que je propose contre la dilatation de l'estomac n'est pas seulement le régime sec proposé par Chomel contre la dyspepsie des liquides.

Du régime lacté comme régime préparatoire dans la cure de la dilatation. — Régime mixte avec les œufs et le lait. — Régime des repas rares et complets. — Lavements alimentaires.

Médication antiseptique comme auxiliaire du régime diététique : eau chloroformée; limonade chlorhydrique. — Indications du lavage de l'estomac. — Traitement du pyrosis et de la gastrite ulcéreuse.

Résultats avantageux du régime précité : disparition rapide des symptômes les plus inquiétants et les plus pénibles. — Nécessité de le continuer longtemps pour arriver à la guérison complète, qui n'est pas toujours possible.

Pour résumer en quelques mots l'ensemble des connaissances que nous avons acquises sur les intoxications d'origine intestinale, je vous rappelle qu'après avoir démontré leur réalité, je vous ai fait voir comment l'intoxication peut être le résultat de fermentations normales, si le rein est malade, et comment

avec un rein sain l'intoxication peut être produite par des fermentations anomales. Ensuite j'ai prouvé que l'intoxication d'origine intestinale par fermentation anomale peut se montrer à l'état aigu ou chronique. Le moment est venu d'aborder la thérapeutique de cette intoxication.

J'ai déjà dû traiter sommairement de l'antisepsie intestinale, y étant presque nécessairement conduit pour interpréter l'urémie et étudier sa thérapeutique. Je vais être amené à reprendre cette question, en étudiant le traitement des intoxications par dyspepsie chronique, c'est-à-dire surtout par dilatation de l'estomac.

Mais tout le traitement des intoxications chroniques d'origine digestive ne réside pas dans l'antisepsie intestinale. Il ne suffit pas de neutraliser ou d'entraver les fermentations. Sans négliger l'emploi du charbon qui fixe les produits des putréfactions, de l'iodoforme et de la naphtaline qui empêchent celles-ci de se développer, il faut s'adresser aux actes physiologiques de l'organisme pour corriger les troubles fonctionnels du tube digestif.

On doit, s'il se peut, agir sur la maladie qui aboutit aux fermentations du tube digestif en s'adressant à ses causes; or ce qui domine dans les dyspepsies chroniques, c'est la dilatation de l'estomac. Sur 8 cas de dyspepsie, on trouve 7 fois une distension exagérée de l'estomac avec impossibilité du retrait.

Les causes de cette distension excessive et permanente sont multiples.

Les unes résultent d'une mauvaise hygiène alimentaire. Une distension trop considérable, trop souvent répétée, trop prolongée, aboutit plus ou moins rapidement à un estomac forcé. Les individus qui mangent trop ou boivent trop souvent se dilatent l'estomac, mais d'autres erreurs hygiéniques conduisent au même résultat : manger trop vite, lorsqu'on arrive à table avec un appétit excessif, dû à l'irrégularité des repas, est nuisible; car la très grande division mécanique des aliments est indispensable à leur digestion. L'irrégularité des repas a

aussi pour conséquence de ne laisser qu'un trop court intervalle entre certains repas. Un repas est alors introduit dans l'estomac, qui contient encore une partie du précédent. Voilà les mauvaises habitudes hygiéniques qui engendrent mécaniquement la dilatation de l'estomac. D'autres causes peuvent agir aussi, telles que de mauvaises dents qui empêchent de bien mâcher.

A toutes ces causes on peut remédier dans la période prémonitoire; mais, quand l'estomac est une fois forcé, que faire? Vous pourrez conseiller un certain nombre de moyens palliatifs, qui ne pourront apporter au malade qu'une assistance minime, si vous ne cherchez dans l'analyse minutieuse des éléments de l'état morbide ceux auxquels la thérapeutique pourra s'attaquer avec le plus de chances de succès.

La distension mécanique découle quelquefois de causes pathologiques elles-mêmes : d'une dyspepsie antécédente ayant entraîné un séjour habituellement trop prolongé des aliments dans l'estomac, — d'un catarrhe chronique de la muqueuse, pervertissant les sécrétions physiologiques; — de sténoses pyloriques cancéreuses ou cicatricielles. La cicatrice froncée d'un ulcère guéri du pylore peut amener progressivement et d'une façon toute mécanique la distension d'un estomac, où cependant la digestion s'opère normalement.

Il convient de faire une large part dans l'élément pathogénique aux débilités de la tunique musculeuse. La faiblesse nerveuse générale, cet état de faiblesse irritable, de névrasthénie, qui existe chez les hystériques, chez les ataxiques, cause des variations dans l'énergie du système nerveux central, d'où résulte une distension, mais celle-ci est rarement permanente.

On observe encore une distension intermittente dans le goitre exophthalmique, la convalescence des maladies graves, après des chagrins, des ennuis prolongés, des préoccupations morales tristes. Toutes ces distensions ne sont pas encore la dilatation, mais peuvent y aboutir.

Il faut tenir aussi grand compte de la débilité radicale de tel ou tel tissu chez certains individus; à ce titre, dans la pathogénie de la dilatation de l'estomac, il y a place pour une influence

héréditaire. Il est certain que dans une même famille la dilatation de l'estomac existe chez plusieurs personnes sans qu'on puisse invoquer pour l'expliquer une communauté de désordres hygiéniques. Il en est de l'estomac comme du scrotum, habituellement rétracté chez certains individus, flasque chez d'autres, par débilité musculaire native.

Enfin la débilité du muscle de l'estomac peut être le résultat d'une dégénérescence morbide. L'étude des dégénérescences de la tunique musculaire a été faite pour l'intestin par Blaschko, Sasaky, Nothnagel, Schleimpflug. Ils ont vu l'atrophie être le résultat de la dégénérescence graisseuse de la tunique musculeuse consécutive elle-même aux maladies inflammatoires de la muqueuse, à l'intempérance ou à une intoxication habituelle (alcool), à des lésions du système nerveux intestinal et central, enfin aux maladies infectieuses.

Ces causes sont probablement applicables à la débilité de la musculeuse gastrique. Après la fièvre typhoïde, elle existe; plus souvent elle existe dès le début et même avant le début de la maladie. Il n'est pas rare que la fièvre typhoïde se développe chez des gens dont l'estomac était déjà dilaté. J'ai vu dans le cours de ces deux dernières années douze cas intérieurs de fièvre typhoïde dans mon service d'hôpital, c'est-à-dire survenant chez des malades en traitement pour une autre maladie, douze fois il s'agissait de malades atteints de dilatation de l'estomac. On pourrait poser la question de savoir si la dilatation n'a pas préparé l'introduction de l'agent infectieux; je me contente pour le moment de la constatation empirique du fait. Le plus grand nombre des malades qu'on traite dans les hôpitaux pour la fièvre typhoïde portent des nodosités des deuxièmes articulations qui prouvent que la dilatation était antérieure.

Si telles sont les causes variées qui peuvent prendre part à la dilatation de l'estomac, quelles ressources leur connaissance peut-elle fournir à la thérapeutique étiologique? Pas grand'-chose, sauf deux notions. S'il existe habituellement un état de dyspepsie antérieure, aggravée récemment, il y aura avantage

à lutter contre cet état dyspeptique pour permettre à l'estomac de se rétracter. Si le système nerveux peut augmenter la rétractilité de ce qui reste de fibres musculaires valides, les stimulations générales pourront indirectement donner des résultats avantageux; elles ne guériront pas, mais elles aideront à la curation. On peut stimuler directement les extrémités nerveuses de la paroi gastrique par les amers simples et les amers convulsivants. On peut s'adresser au système nerveux général dans ses expansions cutanées et périphériques; on peut prescrire les frictions sèches, aromatiques, le changement d'air, l'habitation des hauteurs, l'air marin. Il faut enlever les soucis, les préoccupations, procurer la distraction par les voyages et les occupations qui plaisent. La distraction est particulièrement nécessaire pendant les repas, qu'il est bon de faire en compagnie agréable; ce sont de petits moyens, mais dont l'utilité n'est pas contestable.

On tirera bénéfice de la douche froide, chaude, écossaise, faite avec l'eau naturelle, sulfureuse, salée. Qu'on ne demande pas comment une douche cutanée peut faire remonter l'estomac; il s'agit d'améliorer la fonction. Avec un mauvais outil, un bon ouvrier peut faire d'assez bon travail.

Les bains sulfureux, salés, bains de mer, bains froids, bains de Plombières, peuvent être utilisés.

Je ne crois guère à l'influence favorable de l'électricité, malgré quelques résultats dont on a fait grand bruit; on publie d'abord les cas heureux, on oublie de signaler les autres.

Les inhalations d'oxygène font quelquefois du bien; elles rendent l'appétit, stimulent la digestion.

Enfin et surtout, il faut se préoccuper de l'hygiène alimentaire. Celle-ci comprend l'ensemble des moyens qui peuvent faire digérer rapidement et empêchent ainsi le séjour des aliments dans l'estomac. On pourrait la résumer dans l'axiome suivant : *il faut que l'estomac soit distendu le moins possible, le moins souvent, le moins longtemps possible.*

Il faut d'abord bien mâcher; par conséquent certaines répa-

rations buccales sont parfois nécessaires. Il faut manger lentement, sans contention d'esprit.

Il faut s'abstenir de tout travail immédiatement après les repas. Un travail fatigant est mauvais, même si c'est un travail corporel; ce qui est utile, ce n'est pas non plus le repos, mais l'activité musculaire au grand air, sans qu'elle soit poussée jusqu'à la fatigue.

Il ne faut rien manger ni rien boire entre les repas.

Il faut que les repas soient éloignés. Manger une fois par jour est impossible. Si l'on ne fait que deux repas, seront-ils séparés par 12 heures? Non. Les besoins de l'organisme sont bien moindres pendant la période consacrée au repos. Il faut laisser 9 heures entre les deux repas comme espace diurne; 15 heures comme espace nocturne. Cette rareté des repas suffit quelquefois à faire disparaître les aigreurs et les sensations de brûlure et à arrêter l'amaigrissement des malades qui modéraient leur appétit pour empêcher leurs douleurs.

D'ordinaire il faut concéder aux malades trois repas par jour, avec un intervalle de 8 heures entre les deux principaux, de 4 heures entre le premier et le second. Il faut faire exception pour les enfants en voie de croissance. Les heures pourront être par exemple 7 heures et demie et 11 heures et demie du matin, 7 heures et demie du soir. Dans les cas où cet intervalle ne sera pas suffisant pour que la digestion du repas précédent soit complète, il faudra procéder à l'évacuation artificielle de l'estomac.

Les repas doivent être peu copieux, mais substantiels. Il convient de supprimer tout ce qui est inutile en fait d'eau, et par conséquent les aliments liquides. Il faut donner pourtant le nécessaire et même un peu plus, parce que l'organisme peut avoir besoin d'éliminer un excès de matériaux solides par les urines, ce qui ne peut être fait qu'à la faveur d'une quantité d'eau déterminée. Or, il ne faut jamais s'exposer à atteindre la limite en deçà de laquelle la dépuration urinaire serait entravée. On n'accordera pas de liquide en dehors des repas, mais 375 grammes de boisson à chaque repas, soit 3/4 de litre en vingt-quatre heures, doivent suffire en général.

Comme la digestion exige que les aliments soient non seulement mouillés, mais pénétrés par le suc gastrique, il faut qu'ils ne soient pas graisseux. Sans doute l'estomac n'a pas à digérer la graisse, mais celle-ci peut empêcher l'estomac de digérer ce qu'il doit digérer, en empêchant la solution d'acide chlorhydrique que représente le suc gastrique de mouiller, de pénétrer, d'hydrater la viande et les autres substances alimentaires. Ou bien il faut que la graisse soit émulsionnée comme dans le lait.

Les aliments doivent être aussi divisés que possible; il faut donc prescrire des aliments faciles à mâcher; pas de viandes dures, mais des viandes froides ou très cuites, des poissons bouillis.

Il faut écarter autant que possible tout ce qui peut avoir de la tendance à fermenter : l'alcool, qui fournit de l'acide acétique, les substances aigres, certaines parties du pain.

Le vin est assurément défavorable, surtout le rouge, et pardessus tout, le vin rouge pur. Mais l'eau pure dégoûte certaines personnes; et, comme elles ne sont plus mises en appétit, elles perdent de leur poids si on les soumet à ce régime. Pour donner le moins d'alcool possible, on conseillera d'ajouter à l'eau un quart de vin blanc, un tiers de bière, ou une cuillerée à café d'eau-de-vie.

Le pain est, en général, mal supporté par les dyspeptiques; mais le riz, l'orge, le gruau, les pâtes non fermentées sont bien tolérés.

Dans le pain, il faut permettre la croûte exclusivement ou la mie grillée. Cette particularité tient à ce que la cuisson, qui a interrompu la fermentation de la pâte du pain, ne l'a pas arrêtée définitivement; aussi celle-ci renaît-elle quand l'humidité et la température lui sont de nouveau propices. Dans le pain torréfié, la fermentation est, au contraire, définitivement terminée.

Qu'est-ce donc que la fermentation panaire? L'idée généralement adoptée à son sujet est celle qui a été nettement formulée par Graham. En présence de la céréaline (diastase), l'amidon se dédouble en maltose et en dextrine. La maltose, sous l'influence

du saccharomyces minor, donne deux sucres : la dextrose et la levulose. Les deux sucres, sous l'influence du saccharomyces, fermentent pour produire de l'alcool et de l'acide carbonique qui fait lever le pain.

M. Duclaux, qui a accepté cette théorie en principe, nie pourtant l'existence de l'alcool dans cette fermentation.

La question a été reprise par M. Chicandart. Or, il résulte de ses recherches que, dans la pâte en fermentation, on ne trouve pas d'amidon soluble ni de dextrine. Donc le premier terme de la théorie de Graham manque. On ne trouve pas plus de sucre que dans la farine. On ne trouve pas non plus d'alcool, mais il existe dans la pâte fermentée de l'acide acétique, de l'acide butyrique, même si l'on n'emploie que du gluten sans amidon, de l'acide lactique, même avec le gluten pur; on trouve encore de la leucine, de la tyrosine, du phénol, c'est-à-dire les produits de la fermentation d'une substance azotée.

Ce qui fermente dans la pâte, c'est donc le gluten qui donne naissance aux produits de la fermentation acétique, en présence d'une bactérie, le bacillus glutinis. Or, celle-ci résiste à la température à laquelle se trouve portée pendant la cuisson le centre de la mie, et peut continuer dans l'estomac la fermentation acétique. Par la connaissance de ces faits, se trouve expliquée l'utilité des pâtes non fermentées et du pain grillé dans l'alimentation des dyspeptiques.

Après avoir posé les règles générales d'une diététique qui a pour but d'obtenir successivement l'amélioration fonctionnelle, puis la restauration anatomique d'un tube digestif détérioré par une dilatation de l'estomac, je vais préciser avec quelques détails la formule concrète du régime.

Je rappelle que les repas doivent être pris à des heures régulières, que, s'il est possible d'obtenir des malades qu'ils ne fassent que deux repas par vingt-quatre heures, ceux-ci devront être séparés par un intervalle de neuf heures; mais que, la plupart du temps trois repas étant nécessaires, les intervalles devront être de quatre heures entre le premier et le second,

de huit heures entre le deuxième et le troisième. Ainsi le premier repas sera pris par exemple à sept heures et demie, le second à onze heures et demie du matin, le troisième à sept heures et demie du soir.

Les malades devront ne rien prendre en dehors des repas et résister avec énergie aux impulsions de la faim et de la soif, quand même cette résistance leur causerait une souffrance et malgré le soulagement momentané que paraîtrait leur donner la satisfaction de ces besoins. On obtiendra souvent des malades cette résignation pénible quand on leur en aura fait comprendre clairement la nécessité et qu'on aura fait briller à leurs yeux l'espoir d'une guérison définitive et absolue.

Les repas seront pris lentement et la mastication sera assez patiente pour réduire les aliments en purée.

Il faut insister sur l'interdiction des aliments liquides qui diluent le suc gastrique et des graisses qui soustraient à l'action de celui-ci les substances alimentaires solides, insister aussi sur l'utilité de ne manger que peu de pain.

Le premier déjeuner sera peu copieux : un œuf à la coque, des fruits cuits ou des marmelades, pas de pain ni de boissons.

Au deuxième repas conviennent les viandes froides assez cuites, les viandes chaudes, mais braisées, de préférence aux rôtis saignants, des purées de viande, des poissons bouillis, des œufs peu cuits, des œufs préparés au lait, du lait en quelque sorte solidifié, des pâtes, du riz préparés au lait, ou au bouillon, ou au jus de viande, des purées de légumes considérées à tort comme augmentant la dyspepsie flatulente, des fromages, des compotes de fruits.

Comme fruits frais, trois seulement seront permis : les fraises, les pêches et le raisin; je ne sais pourquoi ils sont mieux digérés que les autres par les dyspeptiques, mais je vous indique le fait au nom de l'expérience. Les autres fruits ne seront tolérés que cuits.

L'important chapitre des boissons se résume dans l'indication de ne pas boire au premier repas, ni en dehors des repas; et de ne boire à chacun des deux principaux repas qu'un verre

et demi, chaque verre comprenant 250 grammes (1/4 de litre). Dans la saison d'été, pour les malades qui suent copieusement, on pourra faire fléchir quelque peu la règle afin de compenser la déperdition de liquide. La boisson sera de préférence l'eau pure; l'alcool doit être évité, parce qu'il donne naissance à de l'acide acétique. Mais, nos habitudes répugnant à l'usage de l'eau pure, on conseillera l'addition à l'eau d'un tiers de bière ou d'un quart de vin blanc. On repoussera le vin rouge, qui contient trop d'alcool et trop de tannin, ainsi que l'infusion de thé.

On a dit faussement que ce régime, ainsi formulé, était le régime sec, déjà indiqué par Chomel. Mais tout le régime, pour Chomel, se bornait à la suppression des liquides. Le mien se propose de satisfaire à trois indications : obtenir que la distension gastrique soit faible, rare et courte.

Pour répondre à la première, je veux donner une alimentation suffisante sous le plus petit volume possible. Je modère l'usage de l'eau et parce qu'elle tient de la place et parce qu'elle dilue le suc gastrique. Chomel a vu la dyspepsie des liquides qui est réelle, et qui peut coïncider avec certains cas de dilatation de l'estomac, mais non avec tous; mais la dyspepsie des liquides n'est pas la dilatation de l'estomac.

La deuxième indication exige que les repas soient rares.

La troisième est remplie par l'usage d'aliments solides, faciles à digérer et très finement divisés pour que la surface de digestion soit plus étendue. J'exclus les aliments facilement transformables en acide acétique; c'est pourquoi je réduis l'alcool au minimum et je supprime le pain ou je ne le tolère que transformé en croûte ou grillé.

Ce régime, tel que je viens de le formuler, suppose encore une assez grande puissance digestive. Dans un certain nombre de cas, ni la viande ni les végétaux farineux ne sont digérés. Que choisir alors? Le régime sec? Non, mais le régime lacté, à la condition de l'instituer suivant les préceptes posés par Cruveilhier pour le traitement de l'ulcère de l'estomac, à doses fréquentes et aussi petites qu'il le faut pour que la digestion en

soit rapide et complète. Le régime lacté est un régime préparatoire.

On commencera par la quantité strictement nécessaire pour empêcher la dégradation de l'organisme, une cuillerée de lait seulement toutes les deux heures, s'il le faut. Puis un litre par jour en dix doses égales, c'est-à-dire 100 grammes de deux heures en deux heures, de six à sept heures du matin à dix ou onze heures du soir, neuf doses diurnes, une nocturne. On arrivera, en augmentant progressivement chaque dose, à deux litres par vingt-quatre heures, qui suffisent pour permettre à un homme de se soutenir. Enfin deux litres et demi, en dix doses de 250 grammes, ne seront pas dépassés.

Alors on arrivera par transitions insensibles au régime mixte. On ajoute d'abord un jaune d'œuf à l'une des tasses de lait, puis à plusieurs, ce qui conduit à dix jaunes d'œuf.

A ce moment, on remplacera le matin à dix heures la tasse de lait par un potage au riz, à l'orge, à l'avoine, au gruau ou aux pâtes, mais en supprimant la tasse de midi afin de laisser à l'estomac quatre heures pour digérer ce potage. Le soir, la même substitution sera faite à six heures.

Après une semaine de ces deux légers repas supprimant quatre tasses de lait, on pourra ajouter un œuf entier au potage, puis du poisson, de la volaille froide au repas du matin; — à celui du soir, de la purée de pommes de terre.

A partir de ce moment, on peut aborder hardiment le régime des deux repas complets par vingt-quatre heures, puis ajouter enfin, s'il le faut, le petit repas supplémentaire du matin.

Quelquefois, dès le début, il peut être nécessaire de sustenter davantage le malade si sa faiblesse est excessive, ou de tromper sa soif. On pourra recourir aux lavements alimentaires ou aux lavements de boissons. On peut utiliser les solutions aqueuses de peptones, honnêtement préparées, qu'on commence à pouvoir trouver en France, et qui n'ont rien de commun avec les produits faussement vendus longtemps sous ce nom. Faut-il recourir aux poudres alimentaires, à la poudre de viande, qui ont rendu tant de services dans certaines maladies où il était

nécessaire de suralimenter? Je ne le crois pas. Elles ont sans doute l'avantage d'être très divisées, mais elles restent cependant difficiles à digérer, parce qu'elles sont nauséeuses. Or, on ne peut s'affranchir de la connivence du système nerveux dans le cure des maladies de l'estomac : le malade qui avale avec dégoût ne digère pas. Il vaudrait mieux, au besoin, permettre de la pulpe très fine de viande cuite.

Pour empêcher les fermentations excessives que la dilatation de l'estomac favorise, nous devons recourir à la méthode antiseptique. Beaucoup d'antiseptiques sont à notre disposition. La créosote, qui a été employée depuis plus de trente ans dans les dyspepsies acides surtout, — l'iodoforme, la naphtaline échouent très souvent parce qu'ils entravent l'appétit; — l'acide salicylique à dose suffisante pour être vraiment antiseptique provoque des troubles nerveux; le salicylate de bismuth, moins soluble, est aussi moins actif.

L'eau chloroformée est meilleure; l'eau oxygénée est bonne, mais ce qui vaut mieux encore, c'est l'acide chlorhydrique qui empêche les fermentations anomales et active la digestion physiologique. Aucune fermentation n'est possible dans un liquide qui contient pour 1000 parties 1gr,10 d'acide chlorhydrique anhydre équivalant à 3gr,30 d'acide chlorhydrique fumant du commerce. La liqueur que j'emploie est une solution ainsi formulée :

Acide chlorhydrique fumant pur...........	4 grammes.
Eau..	1000 —

Elle n'est, en général, ni désagréable ni irritante. Elle n'est un peu douloureuse que chez quelques malades, les cancéreux surtout, ou ceux qui ont des ulcérations portant sur la grande courbure. On peut la donner à un seul repas à la dose de quelques gorgées au milieu, ou d'un verre à la fin. On peut donner jusqu'à 750 grammes de cette solution en dehors des repas. Quand la digestion n'est pas terminée trois ou quatre heures après le repas, il faut venir au secours de l'estomac en remplaçant ses sécrétions épuisées.

Comme complément, je dois parler de la pratique des lavages, si répandue depuis quelques années. Elle a donné satisfaction à la vieille idée erronée que des eaux accumulées dans l'estomac doivent être évacuées. Le service réel qu'elle rend est de débarrasser l'estomac du reliquat des digestions antérieures inattaqué par le suc gastrique et subissant la putréfaction.

Le lavage de l'estomac ne guérit pas la dilatation ; il ne peut que pallier quelques-unes de ses conséquences, et ses avantages, il les fait payer par certains inconvénients, la diminution de l'appétit et de la digestion, et par suite l'augmentation de l'amaigrissement. Cependant, c'est une méthode de nécessité dans certaines circonstances. On doit poser en principe qu'il ne faut jamais introduire un repas nouveau sur un repas précédent non digéré. Or, cinq heures après l'ingestion, la présence des aliments dans l'estomac est déjà pathologique. A partir de la sixième heure, dans cette masse alimentaire se fera surtout une fermentation anomale. Au delà de la septième heure, le résidu alimentaire subira exclusivement des fermentations acides ou putrides. Lors donc que des signes rationnels ou un cathétérisme explorateur auront fait constater la stagnation du résidu alimentaire dans l'estomac, il sera indiqué formellement de l'évacuer. Puis on laissera l'estomac se reposer deux heures, se recueillir pour ainsi dire; les malades soumis au lavage ne devront donc faire que deux repas par jour.

En même temps vous pourrez faire l'antisepsie, mais, pour atteindre ce but, aucun liquide n'est utile. On ne peut introduire de l'acide chlorhydrique dans un estomac vide, d'autant que dans ces cas de stagnation putride il existe déjà sur la grande courbure un pointillé hémorrhagique et ulcéreux de la muqueuse. Mais il n'y a aucun inconvénient à introduire l'iodoforme en pilules, ou la créosote, ou le nitrate d'argent, qui peut combattre utilement le pyrosis. Ce symptôme extrêmement pénible cède d'ailleurs en général après quelques jours de régime, sans intervention médicamenteuse.

Quand la douleur est telle que, malgré le stoïcisme que vous voudriez inspirer au malade, il faut intervenir pour lui donner

un soulagement immédiat, on peut neutraliser les acides corrosifs qui causent une si vive douleur au moyen du bicarbonate de soude, de la craie préparée, de la magnésie calcinée, du charbon, tout cela additionné d'un peu d'opium ou associé à l'eau chloroformée qui calme la douleur et entrave les fermentations; enfin la cocaïne pourra rendre quelque service en atténuant la sensibilité de la muqueuse..

Quand surviennent les ulcérations de l'estomac, les indications thérapeutiques sont celles qu'a formulées Cruveilhier. Le malade est dans une situation grave, ayant atteint une période très avancée de sa maladie.

En faisant abstraction des cas où les malades n'arrivent à vous qu'aux périodes ultimes, vous tirerez toujours grand bénéfice des règles diététiques et thérapeutiques que je viens de vous formuler. Vous verrez parfois des malades qui souffraient depuis dix ans cesser de souffrir au bout de deux jours et se déclarer guéris au bout de trois semaines. Sachez que ce n'est même pas là une guérison apparente, et que tous les accidents reparaîtraient le lendemain du jour où le régime serait abandonné.

Au bout de combien de temps peut-on donc espérer la guérison? Pour certains estomacs, dilatés depuis l'enfance, la guérison ne se réalisera jamais; mais, grâce à la permanence du traitement, on peut masquer l'imperfection anatomique de l'organe. Le plus grand nombre des malades peuvent pourtant guérir, mais pas en moins de deux ans, et ces guérisons sont fragiles.

Bien avant la guérison des symptômes gastriques, vous aurez heureusement la satisfaction de voir disparaître les maladies surajoutées, à moins que la phthisie ne fasse partie du cortège, si le champignon bacillaire s'est développé sur le fumier que lui fournissait l'organisme. Il est des accidents nerveux qui pourront céder au bout de quelques heures; de même certaines bronchites sibilantes, qui résultent de l'intoxication par les fermentations gastriques, certains accidents cardiaques angineux, dyspnéiques, les manifestations cutanées et surtout rénales.

L'albuminurie s'amende rapidement et disparaît totalement, alors même qu'elle est accompagnée de dédoublements cardiaques. Les altérations articulaires causées et entretenues par l'excès des fermentations acétiques pourront même rétrocéder.

La possibilité d'obtenir de pareils résultats légitime, je crois, l'insistance que j'ai mise à vous détailler les indications à remplir et les règles à suivre dans le traitement des intoxications chroniques d'origine digestive, dont le type est la dilatation de l'estomac[1].

1. Depuis que ces leçons ont été faites, mon élève, M. P. Le Gendre, a étudié plus particulièrement certains points de l'histoire de la dilatation de l'estomac et il a exposé le résultat de ses recherches dans sa thèse inaugurale (*Dilatation de l'estomac et fièvre typhoïde. Valeur sémiologique des nodosités de Bouchard*).

M. Le Gendre a commencé par fixer la capacité moyenne de l'estomac de l'adulte, évaluée en centimètres cubes d'eau : en se basant sur l'examen de 60 estomacs de cadavres pris au hasard, il a cru pouvoir conclure que cette moyenne était inférieure à 1300^{cc}. Or, dans douze cas où il a pu faire l'autopsie de sujets chez lesquels la dilatation avait été diagnostiquée de leur vivant par la recherche du clapotage, les estomacs cubaient de 1450^{cc} à 3600^{cc}.

M. Le Gendre a décrit très minutieusement au point de vue morphologique et anatomique l'état noueux des articulations phalango-phalanginiennes des doigts dont j'ai fait connaître la valeur sémiologique.

En ce qui concerne la prédisposition des dilatés à contracter la fièvre typhoïde, il rappelle que sur 19 cas intérieurs de cette maladie qui se sont produits en deux ans et demi dans mon service, la contagion s'est exercée presque toujours sur des malades atteints de dilatation de l'estomac; il a même réuni 4 cas authentiques de récidive de fièvre typhoïde, faits certainement très rares, qui concernaient des dilatés.

Il signale la fréquence relative avec laquelle on rencontre le tænia, les lombrics chez les individus dont l'estomac remplit imparfaitement ses fonctions; ce qui établit que le tube digestif des dilatés est particulièrement hospitalier aux parasites morbigènes grands ou petits.

M. Le Gendre insiste enfin sur la fréquence toute particulière avec laquelle on observe chez les dilatés certains états morbides mal classés en nosologie (embarras gastrique apyrétique ou fébrile, fébricule continue, synoque, catarrhe gastro-intestinal cholériforme), dont plusieurs sont peut-être des formes atténuées de la fièvre typhoïde.

VINGTIÈME LEÇON

(4 juin 1885)

ANTO-INTOXICATION D'ORIGINE INTESTINALE (suite).

FIÈVRE TYPHOÏDE

Rôle de l'auto-intoxication dans la fièvre typhoïde. — La fièvre typhoïde est causée par un agent infectieux. — Historique de la recherche de l'agent pathogène de la dothiénentérie. — État de la question. — Mes recherches personnelles. — La nature infectieuse de la fièvre typhoïde, quoique non démontrée absolument, est absolument vraisemblable.

Outre l'infection générale de l'économie par l'agent pathogène, les ulcérations intestinales sont une cause d'intoxication, soit en augmentant les fermentations normales, soit en créant des processus fermentatifs anomaux.

Rôle des infections secondaires, résultant des migrations d'agents infectieux vulgaires hors de l'intestin, et des infections surajoutées, par pénétration dans l'économie affaiblie d'agents pathogènes spéciaux : parotidite, érysipèle, gangrène gazeuse, furonculose, anthrax.

Rôle de l'hyperthermie au point de vue des indications thérapeutiques.

Rôle de l'inanition.

Thérapeutique des accidents d'auto-intoxication d'origine intestinale : désinfection des matières fécales par le charbon. Antisepsie de l'intestin par l'iodoforme et la naphtaline. Rôle des purgatifs. — Influence de l'antisepsie intestinale sur la diminution de la mortalité.

L'étude des intoxications d'origine intestinale ne semble pas amener naturellement une digression sur la fièvre typhoïde. Celle-ci est une maladie infectieuse et non pas une maladie toxique, et cependant, quand on entreprend d'en étudier la thérapeutique, il faut compter avec l'intoxication.

Dans la fièvre typhoïde, en effet, n'entrent pas seulement en jeu les organismes végétaux inférieurs qui, par un procédé ou par un autre, produisent tous les désordres que peut causer un agent infectieux. A côté de l'infection évolue un autre pro-

cessus secondaire, accessoire, qui est du ressort de l'intoxication. Donc, ne fût-ce que pour une part, la thérapeutique a le devoir de s'occuper du rôle de l'intoxication dans la fièvre typhoïde.

Le typhus abdominal reconnaît certainement pour cause primordiale un agent infectieux, et celui-ci entre par le tube digestif; tout ce que nous savons de son mode de transmission autorise à le croire. Mais l'agent infectieux n'existe qu'en passant dans le tube digestif; là n'est pas son habitat. Le lieu où il se développe, c'est le système lymphatique, follicules clos, glandes de Peyer, ganglions mésentériques, rate. Il peut s'éliminer par l'intestin, en y tombant au moment de la nécrose des plaques de Peyer, et être emporté par les matières alvines.

L'organisme qui serait l'agent infectieux de la dothiénentérie a été entrevu depuis longtemps: dès 1871, par Recklinghausen; puis par Klein, Sokolof, Browitz, Fischl, en 1878. Je l'ai moi-même trouvé en 1879 et j'ai communiqué en 1880 mes recherches. Je l'ai constaté dans tous les liquides pathologiques, excepté dans les sudamina. C'est un bâtonnet ayant ce caractère de changer souvent de forme, bacille un jour, disposé plus tard en chapelets, puis en micrococcus isolés. On le trouve à l'autopsie dans certains organes, les reins, la rate, les ganglions. Pendant la vie, je l'ai vu dans les urines; cette constatation était chose nouvelle à cette époque, elle m'a conduit à édifier la conception des néphrites infectieuses : j'ai dit que, constaté dans le sang et dans les urines, le microbe quitte son habitat pour venir s'éliminer par l'émonctoire rénal.

Cette constatation a été faite depuis par Letzerich, qui vit une des formes du microbe, le coccus, puis par Eberth, qui vit l'autre en bâtonnet, enfin par Klebs, Meyer, Friedlander, Gaffky.

Mais cette constatation, quoique univoque, autorise-t-elle à dire que ce microbe est l'agent pathogène de la fièvre typhoïde? Non certainement. Il faut qu'on l'ait constaté chez tous les individus, qu'on l'ait isolé par des cultures successives qui le dépouillent peu à peu de tout ce qui a pu être emporté par lui du

malade ou du cadavre, et qu'en inoculant ses descendants à des animaux, on reproduise chez ceux-ci la maladie avec tous ses caractères. On ne saurait, d'ailleurs, reprocher à la méthode que l'organisme, même isolé et cultivé, n'ait pu donner la maladie. Les résultats négatifs ne prouvent pas que cet organisme ne soit pas le microbe pathogène. Savons-nous s'il existe une espèce animale apte à contracter la fièvre typhoïde?

En tout cas, les résultats des inoculations ont été toujours négatifs : les cultures faites avec toutes les humeurs à l'exception des sudamina ont réussi; je les ai inoculées au lapin, au cobaye, au chat, au chien et au cochon, je les ai introduites par le tube digestif, par la voie sous-cutanée, par injection intraveineuse. J'ai inoculé des quantités de liquide de culture qui sont loin d'être minimes, et qui contenaient certainement quelques milliards de bactéries.

J'ai bien produit chez le cochon une maladie pyrétique, avec ascension vespérale de la température, et dont le tracé thermique se décompose en une série d'oscillations ascendantes, un stade d'état ou plateau, et une ligne d'oscillations descendantes. La guérison s'est produite chez les deux cochons en expérience. Avaient-ils eu une fièvre typhoïde fruste? Dans ce cas, j'aurais dû leur communiquer l'immunité pour l'avenir. Pourtant de nouvelles injections intra-veineuses de cultures typhoïdes leur ont donné une nouvelle pyrexie semblable à la première. La fièvre typhoïde étant une maladie qui crée l'immunité, les lésions anatomiques qui la caractérisent chez l'homme n'ayant d'ailleurs pas été constatées chez d'autres cochons inoculés qui n'ont pas guéri, je dois conclure que la maladie que j'ai communiquée à ces animaux n'est pas la fièvre typhoïde. Les choses restent donc au point où elles étaient avant ces tentatives, et je n'ai pas le droit d'enseigner que la fièvre typhoïde est une maladie parasitaire comme le charbon ou la morve.

Ainsi nous n'avons au sujet de la nature infectieuse de la fièvre typhoïde que des probabilités. Un argument important est que la fièvre typhoïde est transmissible, contagieuse. En

règle générale, on peut trouver la filiation des cas. Un malade arrivé dans une localité devient un centre d'où rayonnent d'autres malades qui sèment le mal dans les localités indemnes. La transmission se fait surtout, nous le savons, par les déjections et médiatement par les eaux alimentaires que les déjections ont souillées. C'est donc en nous basant sur les constatations cliniques et étiologiques et non sur les constatations microscopiques que nous pouvons considérer la fièvre typhoïde comme le résultat de l'introduction d'un agent parasitaire dans l'organisme.

Mais, outre l'infection générale, la maladie détermine des effets locaux. Les plus remarquables sont les lésions intestinales, consistant en ulcération et en gangrène de certaines parties de l'intestin, puis en putréfactions excessives qui s'y développent, se traduisant par le météorisme et une diarrhée fétide. Je ne puis dire que ces putréfactions découlent de la présence de l'organisme pathogène, mais nous avons des raisons de croire qu'il s'opère des fermentations normales excessives dans l'intestin, outre les processus fermentatifs anomaux dont les organes sont le siège.

Si la matière fécale d'un homme bien portant est toxique, dans la fièvre typhoïde l'intensité inaccoutumée des putréfactions normales peut bien ajouter quelque chose à l'infection, et on conçoit que, de ce chef, il y ait une part à faire à l'intoxication dans le traitement.

Il faut compter peut-être aussi avec des infections secondaires résultant de la migration d'agents infectieux vulgaires de l'intestin, à la surface des plaies intestinales, jusque dans le sang et dans les tissus où leur pullulation est favorisée par le défaut de résistance de ceux-ci. Ce sont peut-être ces agents infectieux vulgaires ainsi émigrés qui causent certains abcès, la furonculose, les anthrax; en dehors des eschares ordinaires et dans des parties du corps qui ne sont pas soumises à des pressions, certaines gangrènes spontanées résultent peut-être de l'action d'agents infectieux vulgaires sur des tissus où leur nocivité n'est plus contre-balancée par l'activité circulatoire et nerveuse.

On observe parfois au cours de la fièvre typhoïde certaines infections surajoutées telles que la parotidite. L'inflammation de la parotide est prod ute par des agents infectieux vulgaires qui s'y introduisent par les voies d'excrétion de la salive, comme cela se passe pour tant d'autres glandes, pour le rein quand il ne fonctionne plus et que la vessie est habitée (abcès miliaires, rein chirurgical).

L'érysipèle est fréquent dans les périodes avancées de la fièvre typhoïde. On peut encore voir se produire la gangrène gazeuse; dans certains cas, les eschares du décubitus sont le point de départ d'un emphysème qui s'étend au loin. J'ai vu un cas dans lequel la gangrène gazeuse a été la cause de la mort.

Il ne suffit pas encore de concevoir la fièvre typhoïde comme le résultat d'une infection générale, d'intoxications putrides émanées du tube digestif, d'infections secondaires et d'infections surajoutées, il faut compter encore avec l'un de ses effets nécessaires, la fièvre. Il est impossible d'édifier un traitement systématique sur une seule notion pathogénique. Sans doute, si l'on pouvait juguler d'un seul coup l'agent pathogène, ce grand coup serait décisif et mettrait fin à la fièvre comme à tous les accidents morbides. Mais, puisque nous ne pouvons encore atteindre ce but, il faut, je le répète, compter avec la fièvre, et, si elle devient par elle seule dangereuse, chercher à la réduire.

Nous sommes ici en présence d'une fièvre continue qui brûle incessamment le malade pendant des semaines, qui est supérieure à 39°, fait subir des métamorphoses insolites à la matière vivante en la privant d'oxygène, entraîne des modifications subversives de la nutrition et une perversion de la désassimilation. Cette excessive température produit des effets nuisibles sur la fibre musculaire et la cellule nerveuse. Parfois les malades meurent uniquement par le fait de l'hyperthermie. Le médecin n'a donc pas seulement à compter avec la cause de la maladie; quand il ne peut supprimer celle-ci, il doit lutter successivement contre tous les effets de cette cause.

Pendant la longue durée de cette fièvre, l'inanition est

extrême. Le malade, ne prenant à l'extérieur aucun combustible, fait de l'autophagie. Il se trouve dans l'impossibilité de digérer; on ne peut donc le nourrir comme un autre homme; on doit cependant s'ingénier pour introduire dans son organisme du combustible et ne pas le laisser détruire ses propres tissus.

Ainsi que d'indications à remplir dans le traitement de la fièvre typhoïde, que de difficultés à vaincre! Il faut pour ainsi dire faire le siège de la maladie, et l'attaquer par tous les points où elle paraît vulnérable.

Je n'ai pourtant formulé que des indications générales; il y a encore des indications spéciales à tel ou tel malade, à tel ou tel accident particulier.

J'arrive à la thérapeutique des accidents d'intoxication d'origine intestinale.

Depuis dix ans, j'administre le charbon pour neutraliser une partie des produits toxiques; j'ai plus récemment complété cette méthode par addition de moyens destinés à empêcher les fermentations qui engendrent les produits toxiques. Je vous dirai quels résultats j'ai obtenus dans ces deux phases de ma pratique.

Avec le charbon je désodorisais et je décolorais complètement les matières fécales; je diminuais leur toxicité et les alcaloïdes ne se trouvaient plus qu'en quantité insignifiante dans le liquide filtré.

Ces premiers effets, on les a niés. On a dit dans une société savante que le charbon n'était pas une substance antiseptique, sans savoir dans quel but je l'employais. D'ailleurs, a-t-on ajouté, le charbon ne réussit pas à désinfecter; or, on avait fait le contrôle de ce que j'avais dit en donnant deux grammes de charbon dans des cachets médicamenteux. Moi qui en donnais 100 grammes par jour, par cuillerées à bouche de deux en deux heures, j'obtenais des garde-robes liquides, noires, sans odeur, ne ressemblant pas à de la matière fécale.

De telles matières n'ont pas seulement des propriétés optiques et olfactives moins désagréables, mais les injections intra-

veineuses démontrent qu'elles sont beaucoup moins toxiques; leur toxicité se trouve réduite des 4/5e.

Non seulement les matières contenues dans l'intestin sont moins toxiques, mais une conséquence facile à démontrer, c'est que l'individu ne s'intoxique pas, car la toxicité de ses urines se trouve diminuée considérablement. Les urines demeurent toxiques par les produits de l'alimentation ou de la désassimilation, mais elles ne sont plus convulsivantes. Il faut 90 à 120 centimètres cubes d'urine pour tuer 1 kilogramme d'animal.

Grâce à la désinfection des matières, on obtient encore d'autres bénéfices : les malades n'ont plus le teint terreux, mais un teint clair, blanc et rose; le ballonnement intestinal diminue, la langue reste humide, les eschares sont extrêmement rares.

Enfin une statistique portant sur plus de 300 cas a montré que la mortalité était tombée à 15 p. 100, au lieu de 20 à 25 p. 100. Dans cette statistique, je comprends tous les cas sans exception qui sont entrés dans mon service, les malades qui n'ont pas été soumis à ce traitement, ceux qui sont arrivés avec une perforation intestinale ou ont succombé à des complications tardives. Je serais en droit de défalquer tous ces malades pour juger la valeur du traitement en lui-même; mais je ne l'ai pas fait afin d'établir la comparaison avec les autres méthodes; je prends en bloc la mortalité totale des hôpitaux de Paris.

Depuis deux ans, à la désinfection j'ai ajouté l'antisepsie intestinale. Après des essais nombreux, après avoir employé la créosote comme Pécholier, l'acide salicylique, les préparations mercurielles, je suis revenu aux vrais principes de l'antisepsie intestinale, en m'adressant à des substances capables d'agir pendant tout le trajet du tube digestif, c'est-à-dire insolubles : le salicylate de bismuth, l'iodoforme, la naphtaline. Je n'ai conservé l'acide phénique que pour les lavages du gros intestin; matin et soir, je fais donner un lavement phéniqué à 1/1000e, excepté chez les enfants, où ils causent quelquefois un collapsus inquiétant en apparence; chez l'adulte même, on a vu des sueurs, de l'accablement, presque le coma. Avec les doses

que j'indique, ces accidents sont très rares; ils peuvent être effrayants, ils ne sont pas graves.

Je fais prendre par jour à mes typhiques 1 gramme d'iodoforme pulvérisé finement et représentant une surface de 60 mètres carrés. J'obtiens par cette méthode que les matières fécales soient désodorées et décolorées, une diminution des alcaloïdes que contient le liquide filtré, une diminution de la toxicité des matières fécales, la disparition presque complète des agents de putréfaction; les microbes ne se trouvent plus dans les matières alvines qu'en très faible quantité.

La langue de mes malades n'est jamais sèche.

La mortalité dans le même hôpital, dans le même quartier, avec le même médecin, est tombée à 10 p. 100, chiffre à coup sûr consolant. Les partisans de la méthode des bains froids tirent vanité de ce chiffre de 10 p. 100; or, j'y suis arrivé sans les bains.

J'ai soin d'ajouter aux moyens précédents un purgatif tous les trois jours, un verre d'eau de Sedlitz, et jamais je n'abandonne le traitement sans faire ensuite un déblaiement de l'intestin par un purgatif. Sinon, il peut se produire dans le gros intestin une accumulation dure, capable de causer des obstructions inquiétantes, avec vomissements fécaloïdes. Ce purgatif est de l'huile de ricin administrée au malade à dose fractionnée pendant qu'il est dans un bain.

Tels sont les principes de la méthode antiseptique appliquée au tube digestif des malades atteints de fièvre typhoïde.

Depuis un an (août 1884), j'ai associé la naphtaline à l'iodoforme; le moment ne me paraît pas encore venu de juger la valeur de ce nouveau médicament.

VINGT ET UNIÈME LEÇON

(6 juin 1885)

THÉRAPEUTIQUE PATHOGÉNIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE ANTISEPSIE DU MILIEU INTÉRIEUR

La médication antiseptique générale est-elle théoriquement admissible? Peut-on détruire les agents infectieux dans l'économie? Antisepsie du milieu intérieur. — Réfutation des objections.

Les substances capables d'entraver la pullulation des agents infectieux qui sont des végétaux ne sont pas nécessairement mortelles pour les cellules animales. Exemple de l'aspergillus. L'action antiseptique des médicaments n'est pas parallèle à leur pouvoir toxique. Equivalents thérapeutiques et équivalents antiseptiques.

L'antisepsie ne se propose pas tant de tuer les microbes que de les empêcher de se reproduire. Un simple changement de milieu suffit à rendre inféconds de grands végétaux.

L'expérience a démontré l'utilité de l'emploi des médicaments antiseptiques. Les médicaments spécifiques sont tous antiseptiques : mercure, quinine, acide salicylique, acide phénique. La plupart des médicaments dits antipyrétiques n'agissent peut-être que comme antiseptiques.

Essais d'antisepsie générale dans la fièvre typhoïde. Le mercure peut peut-être abréger la durée de la fièvre typhoïde. Ses inconvénients comme méthode exclusive.

Je poursuis l'étude des indications thérapeutiques dans la fièvre typhoïde. Outre l'antisepsie intestinale dont je vous ai montré par des chiffres les avantages incontestables, n'y a-t-il pas quelque chose à faire au point de vue de l'antisepsie véritable, générale? Existe-t-il une thérapeutique rigoureusement pathogénique de l'infection typhoïde? Cette maladie peut nous servir d'exemple mieux que toute autre pour juger certaines questions de thérapeutique générale. A propos d'elle, nous pourrons étudier les principes de la méthode antiseptique, de la méthode antipyrétique et les règles qui doivent présider à l'ali-

mentation des malades dans les maladies infectieuses fébriles.

Je m'empresse de dire que je ne veux point substituer la méthode antiseptique à la méthode antipyrétique dans le traitement de la fièvre typhoïde et que je n'ai point le désir de supprimer tout ce qui a été fait dans l'ordre de la médication antipyrétique, pour essayer de substituer à des résultats réels et précieux ce qui est encore hypothétique et irrégulier dans ses effets.

Mais, s'il est bon d'attaquer l'hyperthermie, qui est une source de continuel danger dans les fièvres, il est licite de s'attaquer à la cause, et dans ces maladies, dont la cause est la pénétration dans l'organisme de végétaux inférieurs, ne convient-il pas de rechercher ce que nous pouvons faire pour nous opposer à leur présence et surtout à leur pullulation? Peut-on, en définitive, dans les maladies infectieuses s'attaquer effectivement à l'agent infectieux?

On a nié que cela fût possible. Et pourtant la question a été jugée par l'affirmative en chirurgie. On ne discute plus ici sur la possibilité de supprimer les agents septiques. C'est qu'il s'agit alors d'infections de surfaces libres ou anfractueuses, où pullulent des agents infectieux, où s'accumulent des matériaux toxiques, agents infectieux qui peuvent aller faire des colonies dans divers organes et poisons qui peuvent causer ailleurs des troubles fonctionnels deutéropathiques. C'est d'ailleurs à l'imitation de ce qu'ont obtenu les chirurgiens que j'ai démontré la possibilité d'effectuer l'antisepsie intestinale. En médecine, on peut encore citer l'exemple de certaines diphthéries qui restent pendant quelque temps des infections de surface et auxquelles l'antisepsie de surface est applicable.

Lorsqu'on a affaire à des maladies où l'infection n'est plus de surface, s'il s'agit d'infections générales, les choses se présentent, il est vrai, sous un autre jour. Tantôt c'est le sang qui peut être l'habitat naturel des agents infectieux, comme dans le charbon, la fièvre à rechutes; tantôt les agents pathogènes se localisent dans les tissus. Dans tous les cas, il faut que nous arrivions à imprégner l'organisme entier avec l'agent antiseptique.

Mais ne nuirons-nous pas du même coup aux cellules humaines? Cette objection qui saute à l'esprit a été, dès le principe, la grande fin de non-recevoir des adversaires de la médication antiseptique. Elle a été formulée d'une façon saisissante, quand on a dit : « On vise le microbe, on atteint le malade. » Pourtant cette pensée d'un maître, pour qui je professe une respectueuse estime, n'est au fond qu'un sophisme. On peut répondre, en effet, que ce qui est nuisible pour une cellule végétale n'est pas toujours nuisible pour une autre cellule de nature animale. Ainsi, n'y a-t-il pas toute une série d'agents pathogènes qui sont tués par une substance indispensable à l'animal, l'oxygène (ce ne sont malheureusement pas les plus nombreux)? On ne peut donc pas dire que ce qui tuera le microbe tuera nécessairement le malade. On peut tirer, en outre, argument de l'expérience de Raulin qui a montré que l'argent à dose presque infinitésimale s'oppose au développement de l'aspergillus. Voilà une substance mortelle pour certaines cellules végétales à une dose inoffensive pour les cellules animales.

Par contre, certains végétaux inférieurs vivent avec prédilection dans des milieux toxiques pour l'animal (solutions de quinine, d'arsenic, d'antimoine, à doses mortelles pour l'homme).

Il y a donc à faire un départ parmi les substances antiseptiques, à préciser celles qui sont très nuisibles aux cellules végétales sans nuire aux éléments de l'animal.

L'action antiseptique des médicaments ne marche pas parallèlement à leur pouvoir toxique. Bert a eu tort d'identifier la cellule nerveuse à la cellule de ferment. Dire que ce qui nuit à une cellule végétale doit nuire *a fortiori* à une cellule nerveuse, n'est vrai que pour certains cas et dans certaines conditions.

L'aniline est toxique et antiseptique, l'acide phénique est également toxique et antiseptique. Mais y a-t-il parallélisme entre leur toxicité et leur pouvoir antiseptique? L'aniline est cinq fois moins antiseptique que l'acide phénique, mais quatre fois plus toxique pour les cellules animales.

Comparons-nous aux mêmes points de vue l'acide phénique au mercure? Pour une même puissance toxique, l'acide phénique est six fois moins antiseptique que les sels de mercure. Le choix des seconds s'impose donc quand on veut obtenir le maximum d'action contre les microbes et le minimum contre les éléments animaux.

Parmi les sels mercuriels, tous n'ont pas une action antiseptique proportionnelle à leur toxicité. Le biiodure, éminemment antiseptique, est moins toxique à poids égaux que le bichlorure.

Les iodures de potassium et de sodium sont modérément antiseptiques. Pour empêcher de fermenter un litre de bouillon, il faut y ajouter 48 grammes d'iodure de potassium, ou 50 grammes d'iodure de sodium. L'action nuisible pour le ferment est donc sensiblement la même pour ces deux corps; mais l'iodure de sodium est quarante fois moins nuisible pour l'animal que l'iodure de potassium.

Il convient donc de comparer les équivalents thérapeutiques des médicaments à leurs équivalents antiseptiques.

On pourrait encore tirer bénéfice de la combinaison de différentes substances antiseptiques. Si l'on veut administrer simultanément deux ou trois antiseptiques, il semble qu'il faille, pour ne pas risquer l'intoxication, ne donner de chacun de ces corps que la moitié ou le tiers de la dose qui est à la limite de la toxicité. J'ai reconnu qu'on pouvait aller au delà de ces fractions. En choisissant les antiseptiques et en les associant, on peut doubler le pouvoir antiseptique et n'augmenter que d'un tiers l'activité toxique. Tel organisme végétal n'est d'ailleurs pas impressionné par un agent antiseptique qui tue les autres végétaux. Il y a donc lieu à de nouveaux tâtonnements; mais il convient de poursuivre ces essais thérapeutiques en restant d'abord dans la voie expérimentale chez les animaux.

J'ai essayé de faire des expériences d'antisepsie sur l'agent infectieux de la fièvre typhoïde, ou du moins sur cet agent prétendu pathogène dont la culture est facile dans le bouillon de bœuf neutralisé : sa sensibilité est plus grande à l'action du biiodure de mercure que celle de la bactérie de la fermentation

du bouillon, longue bactérie dont la sensibilité est comme 2, celle de l'agent typhogène étant 3.

Enfin, dernier argument. On nous objecte que nous ne pouvons tuer les bactéries pathogènes sans tuer les cellules du malade. Mais ce que nous nous proposons, ce n'est pas tant d'aller tuer les microbes au sein de l'organisme, que d'entraver leur multiplication. Autre chose est de tuer un individu, autre chose de le rendre infécond. J'emprunte un exemple convaincant à la botanique. Un palmier de Biskra, qui se couvre de fruits destinés à mûrir quand il croît à la limite du désert, peut bien vivre dans les serres du Muséum, mais n'y donnera jamais de fruits capables de le reproduire; il ne le fera pas même à Alger. Ainsi une simple modification de milieu, tout en laissant aux organismes végétaux leur intégrité vitale et toute leur énergie, peut les rendre incapables de se multiplier.

Le liquide d'une culture charbonneuse inoculé à des moutons de Beauce les fera mourir tous; mais que des moutons de cette même race soient transplantés en Algérie, et qu'on les inocule avec la même culture, 19 inoculations resteront stériles sur 20. Ce qui est vrai pour les grands végétaux l'est donc aussi pour les petits.

Si nous passons à l'application de cette notion de la reproduction, il est parfaitement indifférent que l'homme soit rendu incapable de multiplier ses cellules pendant sa maladie; mais, si nous pouvons empêcher les cellules de son parasite de se multiplier, la maladie cesse, car elle ne résulte pas seulement de la présence et du développement du ferment, mais de sa multiplication. Proposons-nous seulement de nous opposer à celle-ci, et même essayons simplement d'entraver l'activité de cette multiplication.

En résumé, l'antisepsie générale est théoriquement admissible et on n'a pas le droit de la repousser *a priori* par une fin de non-recevoir. Ce qu'il faut maintenant, ce n'est pas un raisonnement; il faut des faits qui établissent si réellement l'emploi des antiseptiques a entravé la marche de quelques maladies infectieuses.

Eh bien! l'expérience n'a-t-elle pas déjà prononcé? — La syphilis guérit-elle par la vertu antiplastique du mercure? On ne le soutiendrait guère aujourd'hui. Dans la fièvre intermittente, est-ce comme antithermique que le sulfate de quinine agit? Et dans le rhumatisme, l'acide salicylique?

La quinine n'abaisse la température d'une façon importante et utile que dans trois maladies : la fièvre intermittente, la fièvre typhoïde et une des formes de la fièvre puerpérale. Chez l'homme sain, elle l'augmente de quelques dixièmes de degré; elle ne l'abaisse pas dans d'autres maladies fébriles. Dans la pneumonie lobaire fibrineuse, 3, 4 grammes de quinine produisent l'intoxication quinique sans abaisser la température de plus d'un demi-degré. Chez les pleurétiques, l'effet n'est pas plus marqué. Dans l'érysipèle, vous n'abaissez pas la température, même avec des doses énormes de quinine. Dans les maladies où la quinine agit, ce n'est qu'en contrariant l'agent infectieux qu'elle fait cesser la fièvre qui en est la conséquence.

Pour l'acide phénique, il y a autre chose. L'acide phénique est un hypothermisant par sa propriété physiologique; par son action sur les cellules animales, il diminue la calorification et il agit aussi sur les cellules végétales des organismes infectieux.

Chez deux malades de mon service, à deux minutes d'intervalle, un lavement de 48 grammes d'acide phénique cristallisé fut administré. L'erreur était du fait de personnes étrangères au service. Le premier malade poussait des cris pendant l'injection de la solution au second. L'infirmier, effrayé, court chercher l'interne de garde qui leur fait aussitôt une grande irrigation de 15 litres d'eau dans le gros intestin. Les malades étaient déjà dans le coma et y demeurèrent plusieurs heures, avec une température de 35°. L'un d'eux avait 40° avant l'accident, l'autre était convalescent; le premier eut 41°,8 le soir, en même temps que l'autre atteignait exactement la même température; celui qui avait 40° était apyrétique à 37° le lendemain et est resté guéri; la maladie avait été jugulée, mais le malade avait failli l'être aussi.

La chose est vraie également pour l'alcool; je l'ai constaté

chez une jeune femme qui avait contracté à Rome la fièvre typhoïde. On lui donnait des lavements d'acide phénique au 1/1000e. La religieuse, par erreur, lui administra un jour un lavement d'alcool à 80°. Elle était au neuvième jour de sa maladie, les premières taches rosées lenticulaires apparaissaient. Elle a eu de l'hypothermie, 35°, du délire, une cécité absolue. La température, une fois revenue à 37°, s'y maintint quatre jours. La maladie reprit son cours, les microbes sommeillaient seulement; mais il leur avait fallu un certain temps pour ramener les accidents pyrétiques.

Presque toutes les médications qui diminuent la fièvre dans le typhus abdominal sont antiseptiques. Toutes celles qui ont été réputées spécifiques, ou considérées seulement comme utiles, sont antiseptiques : le chlore, l'iode, l'acide sulfureux, les sulfites et les hyposulfites, les mercuriaux, l'essence de térébenthine, la créosote, l'acide thymique, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide borique, l'iodoforme, la quinine, la résorcine, la kairine, l'antipyrine, la thalline. Je crois donc que l'expérience a déjà prononcé et qu'effectivement comme théoriquement, on peut obtenir un effet favorable dans le cours des maladies infectieuses par l'emploi des substances précédentes.

Parmi elles, une surtout a été considérée comme spécifique, c'est le mercure. Il y a bien longtemps qu'on a donné le calomel à doses massives, le sulfure noir; les frictions mercurielles ont été employées par Serres, par Becquerel jusqu'à produire la salivation et les ulcérations de la bouche. Depuis lors, le calomel a été vanté en Allemagne, en Angleterre, et en France par M. Salet, de Saint-Germain. Il a préconisé une méthode qui consiste à administrer 1 centigramme de calomel toutes les heures jusqu'à l'apparition de la salivation. A ce moment, la maladie tourne court en quelque sorte.

Ce procédé de traitement se présentant appuyé sur la narration d'un nombre important de faits, j'ai voulu vérifier les résultats. J'ai donné à 32 malades atteints de fièvre typhoïde 40 centigrammes de calomel chaque jour par doses de 2 centigrammes d'heure en heure, jusqu'à production de salivation

mercurielle. Presque toujours elle s'est montrée au bout de cinq à sept jours. Tous ceux qui ont eu la salivation ont guéri. La durée moyenne de la maladie a été de vingt et un jours, chiffre modéré, vingt-cinq jours étant le chiffre habituel. La mortalité a été faible, 2 sur 32, soit 6 p. 100. Le nombre total des cas est certainement trop faible pour permettre des conclusions définitives. Je dois relever seulement que ceux qui sont morts sont ceux qui avaient pris le moins de mercure, et que, par conséquent, je n'ai pas pu les intoxiquer. Les guérisons en moins de vingt et un jours ont été deux fois plus fréquentes que par les autres méthodes.

Cependant je n'ai pas continué à appliquer cette méthode, bien que les malades eussent guéri plus vite et paru guérir mieux, car les inconvénients en sont une convalescence longue, une débilité et une anémie profondes. Certains accidents m'ont semblé plus fréquents, épistaxis, quelques hémorrhagies intestinales, selles dysentériques, sanguinolentes et glaireuses. Chez d'autres malades se sont montrés des accidents tardifs, une pneumonie douze jours après la guérison du processus typhoïde, une endocardite végétante.

D'ailleurs, tout en renonçant à cette méthode comme méthode exclusive, j'ai pensé qu'on en pourrait tirer profit en imprégnant moins profondément l'organisme; je l'ai maintenue pour le début seulement de la maladie, et je l'ai associée à d'autres moyens thérapeutiques sous la forme d'un traitement mixte. dont les détails seront exposés plus loin.

VINGT-DEUXIÈME LEÇON

(9 juin 1885)

THÉRAPEUTIQUE PATHOGÉNIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE
TRAITEMENT DE L'HYPERTHERMIE

Rôle du calomel à doses fractionnées comme agent d'antisepsie générale.
Conséquences de l'hyperthermie dans les maladies infectieuses. — Effets de l'hyperthermie obtenue expérimentalement. — Effets de l'hyperthermie sur la dénutrition.
L'hyperthermie indique la gravité du mal, mais ne la produit pas. — Il est cependant utile de combattre l'hyperthermie excessive. Moyens à opposer à l'hyperthermie.
Sources de la chaleur normale. — Causes de l'hyperthermie dans les maladies fébriles.
Effets des médicaments et des procédés antithermiques.

J'ai ramené les indications thérapeutiques dans la fièvre typhoïde aux quatre points suivants : l'antisepsie générale, l'antisepsie intestinale, la médication antipyrétique, la diététique des aliments et des boissons.

J'ai longuement indiqué, à propos des intoxications chroniques d'origine intestinale, comment je pratique l'antisepsie intestinale : je vous ai dit dans la précédente leçon pourquoi je repousse l'antisepsie générale à outrance au moyen des sels mercuriels, tout en admettant l'action spécifique du mercure. Aussi ai-je retenu une partie de la méthode d'antisepsie générale pour la combiner à d'autres procédés.

J'emploie le calomel à doses fractionnées au début et jusqu'au commencement du deuxième septénaire. J'administre chaque jour 40 centigrammes de calomel en 20 doses qui sont prises d'heure en heure, sans jamais chercher ni obtenir la salivation. Ce traitement est continué pendant quatre jours consé-

cutifs. Il m'a paru que, généralement, la courbe thermique s'en trouvait modifiée, que parfois dès le deuxième jour il y avait déjà diminution de la fièvre, qui, au bout de quatre jours, oscille entre 39 et 40°, à une époque où, d'après la marche ordinaire des choses, la température devrait encore monter ou rester stationnaire. Je ne cherche pas et je n'obtiens jamais la salivation.

J'aborde maintenant l'étude des médications antipyrétiques ou antithermiques, qui ont conquis une grande faveur dans l'époque contemporaine.

Il y a une école médicale qui dans les fièvres ne voit que *la fièvre;* le thermomètre est pour elle la source de toutes les indications thérapeutiques et pronostiques ; elle ne voit d'amélioration que dans les abaissements thermiques. Il n'est pas un seul clinicien qui puisse accepter une telle doctrine, et l'audace des affirmations de l'école dont je parle a fait naître une réaction en sens contraire, aussi bien en Allemagne qu'en France. Nous assistons à une exaltation nouvelle de la nature médicatrice. On se dit que la fièvre peut être bonne à quelque chose, qu'il faut peut-être la respecter, — ce qu'on n'avait pas entendu depuis longtemps dans les écoles. — C'est un retour à la doctrine hippocratique et traditionnelle, en faveur de laquelle je me suis élevé à propos des maladies de nutrition. Alors j'ai insisté sur cette idée qu'il y a des fièvres respectables, qui viennent à certains moments rétablir l'équilibre dans la nutrition ralentie, en activant les métamorphoses interstitielles. Cela est évident dans la goutte.

Mais en est-il de même pour les maladies infectieuses? La fièvre peut-elle aider l'organisme à se débarrasser de l'agent infectieux? On sait que certains microbes ne peuvent pas vivre au delà de certaines températures qui ne tuent pas l'être humain. La bactéridie du charbon, qui ne vit pas au delà de 40°, n'a pas de prise sur les oiseaux, dont la température normale est supérieure à ce chiffre. Pasteur a démontré qu'il faut refroidir la poule pour la rendre apte à contracter le charbon. On peut invoquer cet argument expérimental pour soutenir que

l'élévation de la température du corps dans la fièvre crée un milieu physique défavorable à l'agent infectieux.

Et cependant toute l'école dont j'ai parlé plus haut ne voit dans les maladies pyrétiques d'autre danger que celui qui résulte de l'élévation de la température. Liebermeister dit expressément que le danger dans les fièvres réside surtout dans l'hyperthermie. Il invoque comme argument la coagulation et la décomposition à 44° de la lécithine qui entre dans la composition des éléments nerveux, des globules sanguins. A 42°, à 43° et même dès 41°, les cellules nerveuses présentent une excitabilité anormale chez l'animal en expérience. On voit se produire l'agitation musculaire, l'accélération des battements du cœur et des mouvements respiratoires. Les phénomènes de l'osmose sont modifiés par l'élévation thermique. L'eau est retenue dans les cellules. Les tissus chez les fébricitants sont plus riches en eau qu'à l'état normal. Tout cela est vrai et fâcheux. Mais il n'y a pas que ces phénomènes à considérer dans la question des fièvres, et d'ailleurs l'hyperthermie dans les maladies ne va pas jusqu'à 44° ni même à 43°, sinon exceptionnellement au moment de la mort ou peu après.

Naunyn et Rosenthal ont étudié les effets de l'hyperthermie artificielle. A 44°, le muscle cardiaque, comme les autres muscles striés, entre en contracture et la mort arrive; mais les mêmes expérimentateurs ont pu faire vivre des lapins pendant des semaines entre 41° et 43°, sans qu'il en soit résulté rien de sensiblement fâcheux.

Il en est de même pour la dégénérescence graisseuse des viscères, que j'ai pu étudier dès 1867 en faisant des expériences sur l'hyperthermie chez le chien. J'ai chargé l'animal d'élever lui-même sa température, en l'empêchant seulement de perdre la plus grande partie de sa chaleur. Il vivait dans une atmosphère saturée d'humidité et à un degré un peu inférieur à celui de sa température actuelle. La déperdition de calorique par contact et par évaporation se trouvait supprimée; l'animal, continuant à fabriquer du calorique, l'accumulait. Les effets qu'on obtient ainsi par l'élévation graduelle de la tem-

pérature sont l'accélération du cœur (300 battements) et de la respiration (80 à 90). L'animal meurt à 44°, au bout de quatre heures environ. Indépendamment des hémorrhagies sous-pleurales et sous-péricardiques, on observe déjà, quatre heures après le début de l'hyperthermie, la dégénérescence graisseuse du muscle cardiaque et des cellules hépatiques. J'avais été amené à penser que l'hyperthermie est la cause de la dégénérescence graisseuse, mais Naunyn et Rosenthal ont vu que rien de semblable ne se produit chez les animaux, aux températures simplement hyperthermiques qui existent chez l'homme dans les maladies.

D'autre part, l'hyperthermie ne semble pas augmenter les métamorphoses nutritives; les déchets azotés ne diffèrent pas sensiblement chez les animaux soumis à l'hyperthermie de ce qu'ils sont à l'état normal (Simanowsky). Cliniquement, chez l'homme malade, il n'y a pas, contrairement aux affirmations de Hirtz, de parallélisme entre l'excrétion de l'urée et l'élévation de la température. On ne peut pas dire qu'une température élevée augmente notablement la désassimilation. Charvot avait déjà été frappé, lorsqu'il étudiait l'élimination de l'urée dans la fièvre typhoïde, de la faible élimination qui se produisait dans la période hyperthermique, tandis que celle-ci augmentait au déclin, et surtout dans la convalescence. J'ai poursuivi cette question en étudiant les variations du poids du corps chez les typhiques. Ces malades peuvent suffire à toutes les combustions qu'on suppose nécessaires à la production de l'hyperthermie, en ne présentant que des diminutions insignifiantes de leur poids, tandis que, à l'établissement de la convalescence, la diminution de poids est rapide, et atteint son maximum après l'apyrexie, alors qu'on donne déjà des aliments aux malades.

L'hyperthermie n'est donc une cause de danger ni au point de vue des lésions anatomiques, ni au point de vue de la dénutrition. On peut dire que l'hyperthermie indique la gravité de la maladie, mais ne la produit pas. L'élévation de la température annonce, mais ne constitue pas le danger. Il est même établi que l'accélération des battements du cœur qui accompa-

gne l'hyperthermie ne peut pas produire l'épuisement du cœur; l'insuffisance fonctionnelle par excès de travail est un mythe, car le travail mécanique effectué par le cœur est moindre quand les contractions sont si rapides (200 à 300 pulsations). Le relâchement des capillaires, la diminution de la tension artérielle et veineuse soulagent alors le cœur, et, au point de vue de la fatigue, la diminution de la résistance n'est pas compensée par la multiplication des contractions cardiaques.

Ces considérations n'empêchent pas, d'ailleurs, que les moyens qui abaissent la température ne soient utiles dans certaines fièvres, et que, quand on a réussi à diminuer la température du malade, on ne constate un amendement des symptômes, un mieux d'ordre subjectif. Bien que les accidents éprouvés par un malade dont la température est à 40° ou 41° ne semblent pas résulter de l'hyperthermie, cependant des médicaments ou des moyens qui abaissent cette température excessive font disparaître quelques-uns de ces accidents. Cela est démontré du moins pour la fièvre typhoïde, certains cas de scarlatine ou de rhumatisme cérébral; car, en dehors de ces trois maladies, il n'est pas prouvé que les médicaments antipyrétiques soient réellement utiles.

Comment peut-on s'attaquer à l'hyperthermie? En modérant les actes qui produisent la chaleur normale ou la chaleur anomale; mais il n'est pas indifférent de choisir entre ces deux moyens.

On peut diminuer les sources de la température normale par la saignée, les spoliations séreuses ou par des empoisonnements qui produisent le même effet (vératrine, tartre stibié). Ces moyens longtemps employés ont été à peu près abandonnés par tout le monde.

Quant à la chaleur anormale, quelles sont ses sources? On ne les connaît pas encore, on ne fait que les soupçonner. Elles doivent être très différentes suivant les maladies. S'agit-il de procédés normaux exagérés? ou sont-ce des procédés anomaux, qui font la température fébrile? On a invoqué la vie des microbes qui brûlent, eux aussi, à côté des organites normaux, et élèvent la température dans le corps comme *in vitro*. Ce

n'est là qu'une hypothèse, pouvant invoquer des analogies, mais non des expériences.

Une autre hypothèse est celle de la rétention du calorique. On a dit que la matière se détruit plus vite dans les fièvres. Cela est vrai dans certaines maladies, dans l'atrophie aiguë du foie; c'est faux dans la fièvre typhoïde. Chalvet, il y a vingt ans, a observé, après Traube, que chez le fébricitant la radiation calorique est moindre qu'à l'état normal. Un décimètre carré de sa peau perd moins de calories qu'un décimètre carré de la peau d'un individu normal. Il est possible qu'il en résulte une diminution dans la soustraction du calorique.

La diminution rapide des globules du sang dans les maladies pyrétiques a été invoquée pour démontrer une destruction plus rapide de la matière. Bockmann répond qu'au moment où la température redevient normale, les globules reparaissent subitement. Ils resteraient cantonnés quelque part pendant la fièvre. Bockmann et Naunyn admettent qu'ils sont temporairement retenus hors de la circulation générale. Ainsi pourrait s'expliquer l'augmentation considérable du volume de la rate. Hüter, dans les maladies septiques et pyémiques, a signalé des stases globulaires dans certains départements des capillaires sanguins; la constatation objective qu'il en a faite peut venir à l'appui de l'opinion qui admet la soustraction momentanée d'une partie des globules.

Winternitz a repris tout récemment l'opinion que la rétention du calorique est la cause de la fièvre. Marey faisait aussi déjà dépendre la fièvre d'une mauvaise distribution du calorique. Si donc certaines fièvres peuvent avoir pour cause la rétention du calorique, il pourrait être indiqué d'augmenter la radiation de celui-ci. Riess, expérimentant sur des animaux atteints de maladies infectieuses, abaisse artificiellement leur température à la normale. Mais la maladie continue et la mort vient quand même. Tout le danger n'est donc pas dans l'hyperthermie.

Et pourtant, je le répète, l'expérience clinique a démontré que la méthode antithermique est utile. Comment donc agit-elle? Cherchons à savoir autant que possible ce que nous faisons

en employant les agents antithermiques; ceux qui ont été employés avec succès sont la quinine, l'acide salicylique, l'antipyrine, la kairine, la thalline, surtout l'hydrothérapie.

Murri est arrivé à démontrer que tous ces moyens élèvent la température de la peau, apportent par conséquent le calorique à la surface du corps et favorisent l'abaissement de la température centrale. Ils n'agissent pas d'ailleurs chez le fébricitant comme chez l'homme sain. La quinine n'abaisse pas la température normale, et cependant elle peut, dans la fièvre typhoïde, faire tomber la température de 3 degrés en quelques heures. Chez l'homme sain, elle l'augmente à peine d'un ou deux dixièmes de degré, mais elle augmente l'afflux sanguin à la peau. Cela est plus vrai encore pour l'acide salicylique qui favorise la sudation, comme l'hydrothérapie froide qui soustrait d'abord physiquement quelques calories, mais ensuite favorise le relâchement des capillaires cutanés, la congestion de la peau et son échauffement, puis le refroidissement, à la surface du corps, d'une plus grande quantité de sang venu des parties centrales.

Théoriquement l'hydrothérapie augmente les combustions et doit augmenter la calorification; cela est vrai pour l'homme sain, qui fabrique alors plus de calories qu'à l'état normal. Chez le fébricitant, l'hydrothérapie ralentit la calorification. Dans la fièvre typhoïde, d'après Sassetzky, le malade n'exhale pas plus d'acide carbonique, n'excrète pas plus d'urée, quand il est soumis à la réfrigération.

En présence des incertitudes de la théorie, on a quelque raison de penser que les causes de la fièvre sont diverses, qu'elle dépend tantôt d'une augmentation de la calorification normale, tantôt de la vie des agents infectieux, tantôt de la rétention du calorique normal. En tout cas, il convient de s'en tenir à l'observation qui nous a appris que la méthode antithermique n'est pas vaine dans la fièvre typhoïde, que dans cette maladie la quinine est utile, qu'elle répond à certaines indications et réalise certains effets; qu'il en est de même des bains froids; mais que dans d'autres maladies, la pneumonie, la pleurésie, cette médication antithermique n'offre plus les mêmes avantages.

VINGT-TROISIÈME LEÇON

(11 juin 1885)

THÉRAPEUTIQUE PATHOGÉNIQUE DE LA FIÈVRE TYPHOIDE. NOUVELLE MÉTHODE DE BALNÉATION DANS LES FIÈVRES ALIMENTATION DES FÉBRICITANTS

Incertitudes au sujet de la nature de la fièvre. Multiplicité probable des processus pathogéniques de la fièvre. Impossibilité de lui opposer une thérapeutique pathogénique. — Procédés antipyrétiques acquis par l'empirisme. — Médicaments antithermiques : inconvénients de l'acide phénique et de l'antipyrine. — Utilité de la quinine. Ma méthode d'administration de la quinine dans la fièvre typhoïde.

Méthodes hydrothérapiques : lotions, enveloppements, bains. — Méthodes de Brand, de Liebermeister, de Ziemssen, de Riess. Leurs avantages et leurs inconvénients. — Ma méthode : bains tièdes multipliés, graduellement refroidis tout en restant tièdes. Technique de leur administration. Avantages.

Alimentation des malades dans la fièvre typhoïde et les autres fièvres longues.

Résumé didactique de mon traitement de la fièvre typhoïde. — Résultats statistiques.

Avant d'aborder le côté pratique de la méthode antipyrétique, il serait naturel de faire l'exposé des doctrines concernant la nature de la fièvre. Mais, dans l'examen des doctrines pyrétologiques, on se heurte à chaque instant à des contradictions, et je me vois réduit à cet aveu humiliant pour un professeur de pathologie générale, je ne sais pas ce que c'est que la fièvre.

Galien n'avait pas de ces incertitudes. *Febris, calor præter naturam*, disait-il. C'était là une affirmation énergique et précise, et comme le résumé d'une description de l'état morbide. Mais aujourd'hui la science désire d'autres éclaircissements ; elle veut savoir pourquoi naît cet état morbide, quelle est l'essence de la fièvre.

Il n'est pas certain qu'il y ait *un* processus pathogénique de la fièvre ; je pense, quant à moi, qu'il y a plusieurs procédés pyrétogènes. On peut élever la température d'un corps par les procédés les plus divers, par la combustion, la radiation, le frottement, la condensation, etc.; de même la température du corps des animaux peut devenir anormalement élevée par suite de conditions très diverses.

La fièvre peut résulter d'une augmentation de combustion, d'actes de déshydratation; elle peut résulter du dégagement de calorique que produit la vie des agents infectieux, d'une diminution des déperditions, de la résolution des forces de tension.

Dans l'organisme vivant existent des forces que développe la métamorphose de la matière dans les cellules et qui ne se traduisent extérieurement, ni par du mouvement ni par de la chaleur. La vie est une sorte d'équilibre instable qui est maintenu par les forces de tension. Celles-ci s'opposent à la liberté des actions chimiques et physiques, à la jonction d'électricités contraires, des acides et des alcalis. J. Ranke a prouvé, il y a longtemps, que le noyau d'une cellule vivante est électrisé positivement, tandis que l'enveloppe l'est négativement. Pourquoi ces électricités contraires ne se combinent-elles pas pour amener l'état électrique neutre, sinon parce que les forces de tension s'y opposent? Si la mort arrive, la neutralisation est immédiate. Il en est de même dans les nerfs pour l'état électrique du cylindre-axe et de l'enveloppe : le cylindre-axe est acide, l'enveloppe, alcaline pendant la vie; après la mort, la neutralisation s'accomplit. Avec une même combustion, si la tension diminue, une partie de la force deviendra apparente sous forme de chaleur. Est-ce là une théorie de la fièvre applicable à certaines pyrexies? Je ne sais. On ne peut faire que des hypothèses sur ce sujet.

Souvenez-vous de ce que je disais de l'urémie. Nous avons trouvé des poisons, et non le poison de l'urémie. Pour la fièvre, il existe peut-être, non pas une explication univoque, mais des conditions pathogéniques diverses. Je n'ai, d'ailleurs, indiqué

que les procédés qui peuvent invoquer des données expérimentales ou cliniques.

En résumé, la fièvre reste, pour nous comme pour Galien, l'élévation de la température dépendante de causes qui peuvent singulièrement varier. Or, au point de vue thérapeutique, n'étant pas certains de ce qu'est la fièvre, nous sommes obligés de renoncer à instituer contre elle une thérapeutique pathogénique.

Nous revenons par force à l'empirisme, qui n'est pas suffisant pour nous satisfaire, mais qui peut nous fournir des renseignements résultant de la longue accumulation des faits particuliers. Entrons donc dans le domaine des constatations empiriques.

On sait empiriquement que certains moyens abaissent la température et amènent le bien-être. Ainsi d'abord la quinine a une action évidente sur la fièvre typhoïde et quelques autres pyrexies, la fièvre intermittente, une des formes de l'infection des femmes en couches; à coup sûr, son action est favorable, mais elle est seulement temporaire.

L'acide phénique a une action antipyrétique certaine, mais qui n'est peut-être pas favorable; l'antipyrine a aussi cette action, mais son influence est défavorable.

Lorsque la température est de 40° à 41°, une dose de quinine suffisante produit un abaissement de 1 à 3 degrés, qui peut persister pendant 24 heures. En même temps que la température diminue, on voit disparaître ou s'atténuer les troubles nerveux qui lui font cortège, le malade éprouve un bien-être évident, et les accidents qui auraient été rapidement mortels peuvent être ainsi conjurés. Il semblerait donc naturel au premier abord de reproduire indéfiniment cet effet favorable. Vogt, il y a vingt ans, récemment Joffroy à l'Hôtel-Dieu, ont essayé l'emploi continu de la quinine. J'ai voulu également voir ce qu'il était possible d'obtenir de ce procédé. J'ai dû bientôt l'abandonner. Avec 2 grammes de quinine, on obtient un abaissement de 1, 2, 3 degrés; mais, à partir du lendemain soir, la température remonte, et, le surlendemain au matin, la fièvre est

revenue à son taux primitif. Faut-il donc administrer la quinine la veille, préventivement? Mais la seconde dose ne produit plus les mêmes effets. Il faut que trois jours au moins se soient écôulés pour que la quinine puisse retrouver son pouvoir. C'est un médicament intermittent. On a affirmé cependant que, si elle est donnée d'une façon continue, les oscillations se maintiennent entre 39° et 40°, au lieu de se faire entre 40° et 41°. Est-ce là un bénéfice suffisant?

Pour moi, jamais je ne donne une nouvelle dose de quinine qu'après soixante-douze heures d'intervalle. Je ne la donne même que si la température du matin prise dans le rectum dépasse 40° ou celle du soir 41°. Les doses que j'ai adoptées sont : 2 grammes dans le premier et le deuxième septénaire; 1gr,50 dans le troisième; 1 gramme dans le quatrième et au delà. Je ne donne jamais moins : 0gr,50 ne procurent aucun avantage. Il est bon d'être prévenu que du 8e au 11e jour on n'obtient souvent qu'un très médiocre abaissement aux doses qui sont généralement efficaces, soit avant, soit après. Voilà l'effet que donne la quinine d'une façon presque nécessaire; elle ne vise qu'un accident, l'hyperthermie.

Quant aux autres substances réputées antithermiques, acide phénique, résorcine, antipyrine, thalline, vous ne devez pas compter sur elles. Pour l'antipyrine, l'abaissement qu'elle produit s'accompagne rarement de bien-être, car elle détermine simultanément un abaissement de l'activité nerveuse.

Le seul inconvénient de la quinine, à part les bourdonnements d'oreilles, qui sont, d'ailleurs, moins forts chez le fébricitant que chez l'homme sain, serait l'accusation portée contre elle de pouvoir produire la mort subite. Depuis dix ans, sur 500 cas je n'ai vu que 7 fois la mort subite chez des malades qui prenaient de la quinine. 4 de ces cas se produisirent dans la même semaine; et dans plusieurs hôpitaux, au même moment, on signala des cas semblables. Seulement l'examen chimique montra que le médicament administré aux malades sous le nom de quinine n'en était pas. C'était un composé peu connu, où prédominait la cinchonine. Ces cas éliminés, il me

reste 3 cas de mort subite sur 500 fièvres typhoïdes, chiffre qui ne dépasse pas la proportion naturelle de la mort subite dans cette maladie. L'autopsie montra que, chez ces typhiques morts subitement, le cœur était en systole, absolument vide de sang; or, la toxicologie de la quinine nous apprend que, quand la mort est causée par elle, le cœur s'arrête en diastole et qu'on le trouve gorgé de sang. D'ailleurs, depuis cette époque, je n'ai pas vu un seul cas de mort subite.

En résumé, j'estime qu'en administrant aux typhoïdiques la quinine, suivant les règles énoncées plus haut, on leur procure, en même temps qu'on diminue leur température, un sentiment de bien-être. Mais j'ajoute que, dans la plupart des autres pyrexies, je n'ai enregistré que des échecs avec la médication quinique. Dans la pneumonie, la pleurésie, l'érysipèle, on n'obtient en général ni abaissement thermique appréciable ni bien-être.

La soustraction de calorique est le seul moyen non médicamenteux d'abaisser la température des fébricitants.

Bien des moyens ont été tour à tour mis en œuvre pour soustraire du calorique dans les fièvres. Depuis Sydenham et Currie, on a utilisé l'air froid, les courants d'air entre les fenêtres ouvertes, l'eau froide sous des formes très variées.

L'aspersion, l'arrosage continu du malade est peut-être le procédé le plus douloureux.

L'affusion froide produit encore une action nerveuse désagréable.

Les lotions froides déterminent une surprise pénible, et la soustraction de calorique par ces deux moyens est peu appréciable.

L'enveloppement dans le drap mouillé est douloureux pendant quelques instants.

Les applications locales, telles que la vessie de glace sur l'abdomen, produisent d'abord le spasme vasculaire, puis la stase dans les vaisseaux; la peau est glacée, le tissu cellulaire aussi, la nécrose peut se produire, et cependant l'ensemble du corps ne se refroidit pas.

La circulation d'eau froide au moyen des appareils ingénieux de Dumontpallier et de Clément produit une réfrigération réelle; mais ce sont des procédés encore peu usités, sur lesquels je n'ai pas de jugement personnel à émettre.

Le lavement froid, ou d'eau glacée, rafraîchit certainement le rectum, mais ne détermine pas l'abaissement thermique général.

Il nous reste à parler du procédé qui est généralement préféré, le bain général, dont l'eau se trouve à une température inférieure à celle du corps du malade.

Le bain froid peut être donné suivant la méthode de Brand ou de Liebermeister. D'après Brand, quand la température dépasse 38°,5, on donne 8 fois par jour un bain à basse température de dix à quinze minutes.

Liebermeister laisse le malade dans les bains pendant toute la durée de la maladie; leur durée est la même, et il en donne 12 fois par jour. La température peut être de 15°, ce qui a été abandonné; de 18° à 20°, c'est la règle habituelle; on peut même les donner à 25°. Il faut avoir soin d'appliquer de l'eau froide sur la tête auparavant.

On laisse le malade dans le bain jusqu'au frisson complet, et on le retire souvent dans un état alarmant. Il faut une véritable sérénité d'âme pour appliquer rigoureusement cette méthode en présence de la souffrance des malades. Il est juste de dire que, si on leur impose des souffrances cruelles, on leur garantit presque la guérison.

Mais il existe peut-être un procédé aussi efficace et moins inhumain.

La cruauté des bains froids leur a fait substituer les bains tièdes. Il y a le bain tiède à température désagréable, à 28°; c'est l'hypocrisie du bain froid : car, pour un homme dont le corps est à 40°, la sensation est la même à 28° qu'à 25° ou 20°.

Ziemssen a proposé le bain tiède graduellement refroidi. La température initiale est de 35°; chez des fébricitants, elle détermine déjà une sensation de froid très pénible. Puis on abaisse rapidement la température du bain de telle façon que, en dix

minutes, elle tombe à 25°. Le malade reste alors dans ce bain froid pendant dix à quinze minutes, jusqu'au claquement de dents, comme dans la méthode de Brand et de Liebermeister. C'est le bain froid précédé d'une courte phase de température supportable. Cette méthode ne supprime pas le choc nerveux brusque.

Je citerai aussi le bain continu de Riess, qui dure vingt-quatre heures par jour à la température de 31°. La température se modère par ce moyen, qui peut être utile. La mortalité ne serait que de 6 p. 100 d'après Riess, mais sa statistique ne porte que sur 48 cas. Ce bain tiède continu devient rapidement insupportable et les malades lui préfèrent les bains froids suivant la méthode de Brand.

Je dois enfin vous parler de ma méthode, que j'expérimente pour la 2[e] année. Mon but a été de réaliser un bain où le malade pût perdre du calorique, sans choc nerveux ni spasme des vaisseaux cutanés. Car ce qui importe, ce n'est pas de soustraire du calorique par contiguité ou conductibilité. Ce qu'il faut, au contraire, c'est que le sang puisse venir du centre du corps à la surface se refroidir.

La température initiale du bain est de 2 degrés inférieure à la température centrale, 38° par exemple, si le malade est à 40°. Le malade s'y trouve bien et n'éprouve pas de secousse. On refroidit insensiblement l'eau d'un dixième de degré par minute, c'est-à-dire d'un degré par dix minutes jusqu'à 30°, jamais au-dessous. Le temps nécessaire à cet abaissement est donc de une heure et demie, si le malade est à 40°; de une heure dix, s'il est à 38°.

Aucun sentiment de choc nerveux, aucun spasme vasculaire périphérique ne se produisent pendant ce long temps. Le pouls ne se contracte pas. Vers 33°, le malade trouve son bain frais; à 32°, il le trouve froid, mais jusqu'à 30° il continue à parler, à causer dans un état moral étonnant. Il n'a rien de la stupeur typhique. L'abaissement thermique réalisé est bien plus considérable qu'avec le bain froid.

Je donne le bain 8 fois par jour comme Brand. Certains

malades peuvent ainsi passer la moitié de la journée dans l'eau. L'abaissement est plus durable qu'avec le bain froid; les ressauts de température sont beaucoup moins considérables.

En plongeant le malade dans un bain qui n'est que de deux degrés inférieur à sa température, je ne provoque pas le spasme vasculaire réflexe qui empêche le sang de venir se refroidir dans la peau. L'abaissement de la température de l'eau s'opère insensiblement et ne transforme jamais le bain en bain froid.

Quels effets résultent des bains administrés suivant la méthode que je préconise? Un abaissement presque constant de la température centrale, une réfrigération qui varie suivant la date de la maladie et l'heure de la journée. La réfrigération est, en moyenne, de 5 dixièmes de degré; elle peut être quelquefois de trois degrés. C'est au nom d'une expérience appuyée sur le chiffre de 6000 bains que je puis parler. Quelques exceptions doivent être notées. Chez certains malades, par hasard, la température ne s'abaisse pas; on peut constater même une élévation thermique de 1 à 5 dixièmes de degré. Cette anomalie se montre chez certaines femmes très nerveuses et chez quelques hommes vers la fin du traitement, quand la répétition des bains a fini par développer chez eux une répugnance insurmontable et une vive irritation.

L'élévation thermique qui se fait après le bain ne s'opère qu'avec lenteur, ce n'est jamais une ascension brusque.

Il est à remarquer qu'on réussit d'autant mieux à refroidir le malade que sa température est plus élevée, tout en demeurant comprise entre 37° et 40°; au contraire, chez les malades à température excessive, au delà de 40° et 41°, le refroidissement est d'autant moindre que la température est plus élevée. L'abaissement est moindre entre 41° et 42° qu'entre 40° et 41°. Au-dessous de 38°, la réfrigération est également difficile; un homme sain se refroidit à peine dans le bain tiède.

Les différences d'abaissement thermique dans les bains varient également suivant les périodes de la maladie. Dans celle où domine l'hyperthermie et au début, il est plus difficile de refroidir les malades; la moyenne d'abaissement est de

5 dixièmes, plus tard elle est de 6 dixièmes, enfin de 7 dixièmes dans la quatrième semaine.

Suivant les heures, il y a aussi des variations. La température d'un typhique monte de sept heures du matin à trois heures de l'après-midi, alors se produit une décroissance, puis vient une ascension nouvelle dont le maximum est réalisé vers minuit. De minuit à sept heures, la détente s'opère, et le malade perd tout l'excès de température qu'il avait mis la journée à acquérir. C'est entre minuit et six heures qu'on a les abaissements thermiques les plus considérables après le bain ; les abaissements de 3 degrés se voient vers le matin.

Les bains procurent-ils aux malades d'autres avantages qu'une soustraction physique de chaleur? Sans nul doute. D'abord l'abaissement thermique qui suit le bain s'accompagne d'euphorie, comme celui que produit la quinine, tandis que la diminution de chaleur déterminée par l'antipyrine laisse persister ou accroît le malaise.

D'autres bénéfices sont encore obtenus. Le délire, quand il existait à l'entrée, tombe après trois jours de traitement au plus. Il n'y a plus de véritable stupeur typhique. Les malades traités par les bains ne cessent pas de comprendre ce qu'on leur dit et de répondre aux questions.

Suivant la remarque de M. Skinner, un de mes élèves, qui a consacré une fort bonne thèse à l'étude de ma méthode de balnéation, on voit les malades s'intéresser sans cesse à la marche de leur température et discuter entre eux pendant le bain sur le nombre de dixièmes de degré qu'ils ont avant ou après.

La langue demeure constamment humide, et, si elle était sèche au début du traitement, cette sécheresse disparaît au bout de quelques bains. Les dents ne sont point fuligineuses.

Le teint n'est pas de cette pâleur terreuse qui atteste l'intoxication profonde de l'économie. Il est blanc, et souvent même rose, chez les sujets à peau fine.

Enfin le besoin de sommeil se manifeste après chaque bain, et les malades goûtent le sommeil de la nuit, qui manque en

général chez les typhiques. C'est pour cette dernière raison que je ne donne pas de bains de deux heures à six heures du matin, de peur de troubler ce précieux repos nocturne. On doit seulement, pour donner les 8 bains en vingt-quatre heures, les accélérer un peu de trois heures à minuit.

Parmi les avantages des bains, j'insiste encore sur la rareté des eschares.

Mais tous ces résultats ne s'obtiennent des bains tièdes que dans la fièvre typhoïde. On a dit que les bains froids pouvaient être employés dans la pneumonie, l'érysipèle, la pleurésie. J'ai essayé tour à tour dans ces maladies les bains froids et les bains tièdes méthodiquement refroidis. Je n'ai pas observé alors les effets salutaires qui sont si évidents dans la fièvre typhoïde.

Je ne crois donc pas que ce soit une méthode antithermique générale. Peut-être cependant serait-elle applicable à certaines formes hyperthermiques de la scarlatine et du rhumatisme cérébral. Je n'ai pas sur ce point d'expérience personnelle. En tout cas j'en ai observé dans la rougeole un remarquable résultat.

N'y a-t-il point d'inconvénients inhérents à la balnéation tiède avec refroidissement méthodique?

On ne saurait leur attribuer la congestion pulmonaire, qui n'est ni plus fréquente ni plus accentuée qu'avec les autres méthodes de traitement et qui, au contraire, diminue très souvent dans le bain. On n'a à enregistrer, du fait des bains, ni pneumonies, ni pleurésies, ni d'autres phlegmasies viscérales profondes ou séreuses.

Mais, lorsque l'épiderme finit par se gonfler et se macérer à la paume des mains et à la plante des pieds, on voit souvent, chez les ouvriers à épiderme très épais, se produire des tournioles, des panaris sous-épidermiques. Même en dehors de cette complication phlegmoneuse, il est fréquent d'observer après quelques bains un gonflement ganglionnaire un peu douloureux dans l'aisselle, mais jamais d'adénite véritable. Il est indispensable de surveiller les mains et les pieds pour évacuer le pus aussitôt qu'il est constaté; sinon, on voit se produire très rapidement des angioleucites et des inflammations sous-dermiques

assez étendues. En tout cas, ce sont là des accidents de minime importance.

Je suspends l'usage des bains en cas d'hémorrhagie intestinale, ou d'hépatisation pulmonaire. Quand les règles surviennent chez la femme pendant l'évolution de la fièvre typhoïde, je ne trouve pas en général qu'il y ait lieu d'interrompre les bains.

J'aborde maintenant un point important de la thérapeutique des maladies pyrétiques graves, la question de l'alimentation. Dans ces maladies, dans la fièvre typhoïde surtout, les sécrétions du tube digestif se tarissent ou se pervertissent. Il semble donc *a priori* impossible d'alimenter les malades et naturel de condamner les tentatives d'alimentation.

Le lait, si facile à digérer, qui par sa graisse et son sucre semble si bien fait pour soutenir les forces des fébricitants et subvenir aux frais des combustions, n'est pas sans inconvénient. Il augmente la température, et la sécrétion urinaire diminue. Les partisans du régime lacté veulent qu'on en donne une grande quantité dans la fièvre typhoïde pour augmenter la sécrétion urinaire. Or, quand je donne du lait en quantité notable, je remarque qu'il se fait, par indigestion, une aggravation de l'état général. Je maintiens donc la suppression rigoureuse de tout aliment.

Mais je donne l'eau à profusion, l'eau chargée de substances faiblement nutritives et introduisant surtout dans l'organisme certains éléments minéraux sous forme de décoction de viande, de bouillon et de décoction de céréales. Celle-ci est considérée depuis 2000 ans comme utile dans les fièvres. La ptisane d'Hippocrate était une décoction d'orge; on prescrivait la ptisane passée au début des fièvres, puis la ptisane non passée à la fin. Je donne moi aussi à mes malades un décocté de viande et d'orge qui contient surtout des aliments minéraux pour réparer les pertes résultant de la désassimilation des matières minérales dans les cellules. Je cherche à épargner la déperdition des matières minérales, parce qu'elles jouent le rôle de médiatrices dans les échanges organiques. Le chlorure de sodium est indispensable pour les phénomènes de l'osmose; les

phosphates sont les médiateurs entre les bases et les acides.

J'ajoute à ce régime les acides végétaux, sous forme de suc de citron, qui introduit de la potasse, et qui est un combustible.

Enfin j'administre des substances à la fois plastiques et combustibles, les peptones. J'en donne 50 grammes par jour, comptés comme peptone sèche. Les peptones chimiquement pures et honnêtement préparées, bien différentes de certains produits vendus sous ce nom dans le commerce, sont, quoi qu'on ait dit, des substances plastiques et combustibles capables d'épargner l'usure de la substance azotée du corps.

Dans le régime de nos typhoïdiques figure encore, comme substance combustible, la graisse sous un état absorbable, c'est-à-dire la glycérine toute faite en dehors de l'organisme; nous savons que la glycérine est un des produits du dédoublement des matières grasses dans le duodénum. Le malade absorbe par jour 200 grammes de glycérine et ne s'en trouve pas purgé.

Je n'admets le vin qu'en très faible proportion.

Voilà toute ma diététique.

Grâce à elle, on n'enregistre qu'une déperdition de poids insignifiante pendant la période d'état de la fièvre typhoïde. La perte de poids est quelquefois nulle; elle oscille en général entre 100 et 300 grammes par jour jusqu'à la fin de la période d'état, jusqu'au quinzième jour; plus tard, au moment de la crise, quand la convalescence s'établit, la perte peut atteindre 1 kilogramme par jour pendant trois à cinq jours; mais, dès le troisième jour après la reprise de l'alimentation, le poids du malade s'élève de nouveau.

Plusieurs principes de cette diététique sont applicables à la fièvre intense de certaines maladies chroniques. Dans des pyrexies aiguës d'aussi courte durée que la pneumonie, la nécessité de l'alimentation n'est pas si urgente.

Je veux résumer maintenant en quelques phrases et d'une façon didactique les règles du traitement de la fièvre typhoïde, telles que je viens de les énumérer.

Elles comprennent quatre points principaux : l'antisepsie générale, l'antisepsie intestinale, l'antithermie, l'alimentation.

Dès que le diagnostic est fait ou soupçonné, je prescris :

a. Un purgatif, qui sera renouvelé méthodiquement tous les trois jours (15 grammes de sulfate de magnésie).

b. 40 centigrammes de calomel par jour, en 20 prises de 2 centigrammes (une toutes les heures), sont administrés pendant quatre jours consécutifs, et répondent à l'indication de l'antisepsie générale.

c. L'antisepsie intestinale est obtenue par le mélange de 100 grammes de poudre de charbon végétal, de 1 gramme d'iodoforme et de 5 grammes de naphtaline.

Le tout est mêlé à 200 grammes de glycérine et aux 50 grammes de peptone qui sont la base de l'alimentation. Cette mixture forme un magma noir, semi-liquide, qui est absorbé dans les vingt-quatre heures à la dose d'une cuillerée toutes les deux heures dans un tiers de verre d'eau.

Je déblaye matin et soir régulièrement le gros intestin au moyen d'un lavement phéniqué à 1 p. 1000, chaque lavement comprenant 50 centigrammes d'acide phénique pour 500 grammes d'eau.

d. Dès le premier jour, le malade prend 8 bains par jour jusqu'à parfaite guérison, quand les oscillations se font entre 37° et 38°. On reprend même les bains dès que la température dépasse 37°,5.

e. Je réserve la quinine pour les circonstances où, malgré la balnéation, la température demeure trop élevée. Les doses sont de 2 grammes pendant les deux premiers septénaires, de 1gr,50 pendant le troisième, de 1 gramme pendant le quatrième et le cinquième. Ces doses sont administrées d'une façon massive : 50 centigrammes de demi en demi-heure. Mais je ne reviens à l'emploi de la quinine qu'après un intervalle de trois jours. L'indication de l'usage de la quinine est la température rectale de 40° le matin ou 41° le soir. Les bains dispensent souvent de l'emploi de la quinine et suffisent comme procédé antithermique.

f. Le régime comprend : le bouillon cuit avec de l'orge et administré largement (1 litre 1/2 à 2 litres par jour), la glycérine (associée, comme je l'ai dit, au charbon, à l'iodoforme et à la naphtaline, ainsi qu'aux peptones); la limonade au citron additionnée d'un peu de vin.

Voilà, assurément, une thérapeutique complexe ; elle ne peut être autrement, puisque les indications à remplir sont complexes.

Ce traitement systématique ne dispense pas, bien entendu, de combattre certains accidents : le délire excessif ou prolongé par l'opium, les complications péritonitiques par la glace ou l'onguent napolitain. Je ne me suis occupé que des indications générales à tous les malades ; car, si, comme on l'a dit, nous avons à soigner des malades et non des maladies, les malades n'empruntent pas moins tous aux maladies des traits généraux sans lesquels ils n'auraient pas ces maladies. Pourquoi me reprocherait-on une médication systématique? N'est-il pas naturel de combattre systématiquement l'hyperthermie, l'infection, l'intoxication, comme il est naturel de s'alimenter systématiquement tous les jours? Quand j'ai supprimé les bains par hasard au cours de la maladie, les malades remontaient à 40° et 41°, et quelquefois sont morts.

Quels sont les résultats que j'ai obtenus par ma méthode?

Autrefois la mortalité par fièvre typhoïde dans mon service était de 25 p. 100. Quand j'ai su neutraliser les poisons intestinaux, elle est tombée à 15 p. 100 ; — puis à 10 p. 100, quand j'ai réussi à obtenir l'antisepsie intestinale. Elle est tombée jusqu'à 7 p. 100, quand j'ai institué le traitement complet, c'est-à-dire depuis le mois d'avril de l'année 1884.

C'est un résultat supérieur à ceux que Liebermeister a obtenus par les bains froids. Et encore je compte la mortalité *en bloc*, en y comprenant les malades qui arrivent à l'hôpital à une période très avancée de leur maladie, sans avoir été soumis à aucun traitement, ayant, comme je l'ai vu une fois, une température de 42°,6, et ceux qui nous sont apportés ayant déjà une péritonite par perforation ; je compte les morts imputables

à des complications tardives, les cas où le traitement a été brusquement suspendu pour une cause quelconque, ceux où la méthode n'a pas été rigoureusement appliquée. Ainsi, au début, quand il ne m'avait pas encore été possible d'organiser les bains la nuit, chez un malade, la température, qui était abaissée pendant le jour sous l'influence des bains, remontait la nuit à 42°; et la troisième nuit il est mort.

Le nombre des malades qui ont été soumis à la méthode complète est aujourd'hui de 129, sur lesquels il y a eu 9 décès; soit 7 p. 100 de mortalité [1].

La durée moyenne de la maladie a été de dix-neuf jours.

Les rechutes si fréquentes, qui atteignent 20 p. 100 sur l'ensemble des malades, se sont abaissées à 10 p. 100 dans la dernière période.

En définitive, nous pouvons nous applaudir de pareils résultats, et je suis convaincu que nous les avons obtenus parce que nous attaquons la maladie partout où nous la découvrons vulnérable, dans sa cause primordiale, l'infection, comme dans ses effets nécessaires, l'intoxication, la fièvre et l'inanitiation.

1. A la date de cette publication (novembre 1886), le nombre des cas de fièvre typhoïde traités dans le service de M. Bouchard à l'hôpital Lariboisière depuis le 1er avril 1884 est de 266, sur lesquels il y a eu 31 décès, soit une mortalité de 11,7 pour 100.

Cette aggravation de la mortalité tient-elle à une accumulation fortuite de cas malheureux ou à une modification apportée au traitement, le charbon ayant été remplacé par le salicylate de bismuth et les peptones ayant été supprimées, contre son gré, pendant une assez longue période? Toujours est-il que cette mortalité de 11,7 pour 100 est faible, comparée à la mortalité générale de cet hôpital.

Depuis un tiers de siècle que l'hôpital Lariboisière est ouvert, la mortalité moyenne par fièvre typhoïde y a été de 21 pour 100. Elle est encore de 18 pour 100 pour les six dernières années.

VINGT-QUATRIÈME LEÇON

(16 juin 1885)

AUTO-INTOXICATION PAR LA BILE. — PATHOGÉNIE DE L'ICTÈRE

Éléments constituants de la bile. — Recherches expérimentales sur la toxicité de la bilirubine et des sels biliaires. — Comment la plus grande partie des éléments de la bile deviennent inertes par précipitation dans le tube digestif. — Rôle du foie comme agent de protection contre la partie qui peut être résorbée.

Quand la bile passe dans le sang, les tissus blancs, de nature conjonctive, en fixant la bilirubine, empêchent celle-ci de nuire aux éléments nobles. — Les urines l'entraînent ensuite peu à peu. — Les sels biliaires s'éliminent progressivement par les urines. — L'injection brusque d'une quantité notable de bile dans le sang tue les animaux sans déterminer d'ictère. — L'injection lente de la même quantité de bile cause l'ictère et ne tue pas.

Influence de la rétention biliaire sur les cellules hépatiques et la nutrition.

Pour terminer l'étude des intoxications par les poisons naturels de l'économie, je vais parler de l'intoxication par la bile, des ictères. C'est une question que j'ai déjà abordée accessoirement, lorsque, à propos de l'urémie, j'ai été amené à invoquer quelques-unes des données relatives à la toxicité de la bile.

Une fois déversée à la surface de l'intestin, la bile se trouve dans des conditions bien différentes de celles où elle est dans le foie. La résorption de la bile s'opère sans doute avec intensité dans le duodénum, mais ce sont surtout les matériaux inoffensifs qui sont résorbés, et, d'ailleurs, si la partie nuisible de la bile vient à être résorbée en quantité assez considérable, elle est arrêtée de nouveau par le foie et rejetée dans l'intestin. Pour étudier réellement la toxicité de la bile, c'est donc dans l'intimité du foie, au moment de sa sécrétion, qu'il faut l'envisager.

La bile est une matière extrêmement abondante, en quantité presque égale à celle de l'urine; sa sécrétion est supérieure à 800 centimètres cubes en vingt-quatre heures; elle peut aller jusqu'à 1200 et 1300 centimètres cubes. C'est un liquide diffusible, passant par exosmose dans le sang, riche en matériaux solides (de 10 à 15 p. 100) tous dialysables. La bile ne contient pas d'albumine; mais on y trouve la mucine, qui lui donne sa viscosité; la cholestérine, à tort considérée comme toxique, puisqu'on en trouve des quantités considérables dans des abcès athéromateux de l'aorte; l'oléine, la margarine; les matières colorantes, importantes au point de vue de la toxicité; les sels biliaires, les savons alcalins à la faveur desquels la cholestérine est maintenue en dissolution.

La bilirubine, parmi les matières colorantes, doit seule nous préoccuper; les autres, bilifulvine, biliverdine, bilifuscine, biliprasine, bilihumine, ne sont que ses dérivés. La bilirubine est soluble dans l'eau, dans le chloroforme; elle donne lieu à la réaction de Gmelin au moyen de l'acide azotique. Cette matière colorante est en général précipitée subitement dans l'intestin, au contact du chyme acide, qui la rend insoluble et empêche qu'elle ne soit résorbée.

Il faut compter avec les sels biliaires à base de soude, base non toxique. Les acides glycocholique et taurocholique de Lehmann, encore appelés cholique et choléique, sont très instables. Sous l'influence de la potasse et de la chaleur, ils donnent naissance à l'acide cholalique et, en outre, l'un au glycocolle et l'autre à la taurine. Les acides biliaires se transforment encore sous l'influence de l'acide sulfurique en acide choloïdique et en glycocolle ou en taurine, réaction qui au contact de je ne sais quels sucs digestifs s'accomplit dans l'intestin comme *in vitro*. Enfin les acides cholalique et choloïdique aboutissent dans l'intestin à une matière insoluble, la dyslysine, qui ne peut plus être nuisible.

La matière colorante et les acides biliaires, qui sont toxiques les uns et les autres, devenant ainsi insolubles dans l'intestin, il n'y a pas lieu de s'étonner que, malgré la quantité de bile

déversée dans l'intestin et l'intensité de la résorption qui s'opère sur elle, aucune intoxication ne se réalise, même si le rein est peu perméable. Mais ces transformations ne sont ni immédiates, ni constantes. Chez certains individus on trouve près de l'anus la bilirubine encore intacte et des acides biliaires non transformés, à cause de la rapidité et de l'intensité des contractions de l'intestin.

Même à l'état normal, une certaine quantité de la partie toxique peut être résorbée dans le duodénum. Mais le foie, comme l'a démontré Schiff, arrête les matières toxiques et les restitue à l'intestin ou les transforme en substances inoffensives.

En tout cas la réalité de la toxicité de la bile, qui est dans la conscience médicale depuis longtemps, a été depuis peu expérimentalement établie. Il faut, d'après mes expériences, 4 à 6 centimètres cubes de bile pour tuer en convulsions 1 kilogramme d'être vivant, et, puisque la sécrétion quotidienne de la bile est d'environ 1000 centimètres cubes, on doit conclure que chaque homme fabrique en vingt-quatre heures, ne fût-ce que par son foie, une quantité colossale de poison, de quoi tuer en vingt-quatre heures trois hommes de son poids : 1 kilogramme d'homme fabrique de quoi tuer plus de 2800 grammes de matière vivante. L'homme fabrique en huit heures de quoi se tuer lui-même par sa seule sécrétion hépatique. Or l'urine n'élimine pas en vingt-quatre heures la moitié de ce qu'il faut pour intoxiquer l'homme; il faudrait pour le tuer l'urine de deux jours et quatre heures. A volumes égaux, la bile est neuf fois plus toxique que l'urine; dans des temps égaux, la sécrétion biliaire représente une toxicité six fois plus considérable que la sécrétion urinaire.

J'ai démontré que la bile décolorée par le charbon est trois fois moins toxique que la bile en nature.

Cela pouvait faire soupçonner la toxicité de la bilirubine. Nous l'avons démontrée, M. Tapret et moi, par l'injection intraveineuse de ce corps dissous dans l'eau à l'aide d'un peu de soude. La bilirubine tue à la dose de 5 centigrammes par kilo-

gramme de lapin. Nous avons reconnu, d'autre part, que chacun des sels biliaires est dix fois moins toxique que la bilirubine.

L'urine n'emporte pas au dehors la totalité de la matière toxique sécrétée par le foie; la plus grande partie de cette matière doit être neutralisée quelque part. Même si les urines devaient la totalité de leur toxicité à la bile, celle-ci aurait dû perdre quelque part les 5/6mes de sa toxicité. Cette neutralisation s'opère dans l'intestin, dans le foie, dans les tissus, dans le sang.

Schiff pense que la bile ne nous empoisonne pas, parce que le foie la reprend, la rejette pour la reprendre et la rejeter encore, et qu'à chaque fois une partie de plus en plus minime est absorbée.

La véritable protection me semble être la précipitation de ce qui est toxique dans la bile, de la matière colorante et des sels, qui, une fois précipités, échappent à l'absorption.

Je pense aussi que les tissus jouent un certain rôle protecteur; ils brûlent et transforment les minimes parties de bile qui, ayant été absorbées, ont pénétré dans la circulation générale; ils fixent la bilirubine. Le sang brûle les acides biliaires.

Lorsque la bile est résorbée dans le foie lui-même, les choses se passent-elles ainsi? Lorsque, par suite d'un changement osmotique, la bile passe de la cellule biliaire dans les vaisseaux sanguins, c'est dans la circulation générale et non plus dans le système porte que se fait l'afflux de la bile; la protection de l'intestin et du foie se trouve supprimée. C'est la bile en totalité qui passe du foie dans le sang, et non plus la partie insignifiante, au point de vue toxique, qui était résorbée dans l'intestin.

Matière colorante et acides biliaires vont circuler dans la totalité du corps. Une partie s'échappera bien par les reins, mais la plus grande partie va imprégner les tissus, les éléments anatomiques, les humeurs normales et pathologiques. La peau, la conjonctive, les cellules hépatiques, les fibres musculaires, le corps vitré, tous les épithéliums, les liquides épanchés dans les synoviales et les cavités séreuses, sont pénétrés par la bile. A l'autopsie les éléments anatomiques donnent les deux réactions de Gmelin pour le pigment et de Pettenkofer pour les acides.

Voilà ce que disent la clinique et l'anatomie pathologique, mais l'apparition de ces manifestations grossières, pour ainsi dire, du passage de la bile dans le sang, n'est pas immédiate. L'ictère émotionnel, s'il existe, est une rare exception. Quand on est bien sûr du moment précis de l'arrêt de la bile, comme dans la colique hépatique où la douleur sert de point de repère, on peut se convaincre qu'il faut souvent vingt-quatre heures et plus même pour que la teinte ictérique se manifeste sur certaines muqueuses et certains points des téguments. L'urine est plus vite colorée. Comment se fait-il qu'il faille tant de temps pour que l'individu soit coloré? Voilà qui va contre les données de l'expérimentation.

Je fais une injection intra-veineuse de bile et je tue l'animal en quelques minutes, sans avoir vu apparaître ni la teinte ictérique des téguments, ni la coloration des urines. C'est là un fait d'expérimentation qui est en contradiction avec la clinique. On a affirmé même que l'injection intra-veineuse de bile ne peut déterminer l'ictère. Feltz et Ritter n'ont jamais pu l'obtenir.

Vulpian a injecté 250 centimètres cubes de bile à un chien, lentement, en trois jours : l'animal est devenu ictérique; il est vrai que le chien est souvent normalement ictérique. Toujours est-il que, dans le cas de Vulpian, les tissus et les organes étaient teints par la bile, l'ictère était en tout cas exagéré.

C'est parce que la bile est très toxique, qu'une injection brusque de bile ne provoque pas l'ictère, la mort arrive avant que les tissus aient pu se colorer. Quand, au lieu d'injecter la bile, on injecte seulement une solution de bilirubine, les 5 centigrammes de bilirubine suffisants pour tuer 1 kilogramme d'animal suffisent aussi pour provoquer un ictère intense pendant les quelques minutes qui s'écoulent entre le début de l'injection et la mort.

Quand on introduit brusquement la bile dans la circulation, la matière colorante ne teinte pas les tissus. Une soie blanche rapidement plongée dans une urine ictérique et lavée aussitôt est à peine colorée; dans cette urine même diluée, elle se

colore proportionnellement à la durée de son immersion, et l'urine se décolore. Quand on intoxique brusquement l'animal, il faut considérer la quantité de poison soluble qui peut à un moment donné impressionner les cellules nerveuses, et le temps nécessaire à la fixation du pigment sur les fibres blanches tendineuses, aponévrotiques, etc., pour les colorer. Pour colorer un tissu, c'est le temps qu'il faut, bien plus que la concentration de la bile.

Une fois débarrassée de sa matière colorante, la bile perd une partie de sa toxicité; aussi, quand on injecte la bile en nature, il suffit de mettre une lenteur suffisante dans l'injection, pour que les fibres blanches, fixant la bilirubine, préservent les cellules nerveuses. Pendant ce temps les sels biliaires s'échappent par les reins, ou se brûlent dans le sang. On peut ainsi expérimentalement et cliniquement avoir la coloration ictérique sans l'intoxication, grâce à la lenteur de l'injection ou de la résorption.

Cliniquement, si toute la bile sécrétée en huit heures était jetée en bloc dans le sang, on verrait éclater immédiatement des accidents nerveux mortels. Mais, comme l'élimination s'opère incessamment par les reins, comme les fibres du tissu conjonctif se colorent incessamment, tandis que le sang ne résorbe que graduellement, les accidents nerveux sont écartés. Les tissus servent donc de protection à l'organisme contre certains poisons. La clinique nous montre que l'ictère le plus intense, un ictère noir, ne tue pas, précisément parce que la matière colorante, dix fois plus toxique que les sels biliaires, se trouve fixée.

Ainsi, outre la protection hépatique et intestinale, l'organisme trouve contre l'intoxication biliaire une protection dans des tissus qui, dans la hiérarchie fonctionnelle des éléments anatomiques, occupent le rang le plus inférieur et qui soutirent au sang pour la fixer sur eux-mêmes la plus grande partie de la matière colorante. Enfin le rein intervient aussi pour une part en éliminant les acides biliaires; on trouve dans les urines des ictériques, incomplètement oxydé sous forme de matières

sulfurées, sulfo-conjuguées, le soufre, dérivé de la taurine, et qui devrait s'éliminer par l'intestin.

Malgré cette élimination par le rein, une partie des sels biliaires impressionne, en passant à travers l'organisme, les globules sanguins, les cellules hépatiques, les fibres musculaires, les éléments épithéliaux, et, suivant que le rein joue plus ou moins parfaitement son rôle d'émonction, il se fait une destruction plus ou moins rapide de ces éléments. Tantôt la désassimilation est seulement activée et l'amaigrissement est rapide. Tantôt la désassimilation est si prompte que l'oxygène disponible cesse de pouvoir suffire aux combustions; la dégénérescence graisseuse résulte alors de la persistance d'un des produits de dédoublement de la matière azotée.

En outre, la rétention des acides biliaires agit sur la cellule hépatique qui elle-même subit la dégénérescence graisseuse. Alors un fait nouveau se produit, conséquence fonctionnelle de l'atrophie aiguë du foie : c'est la suppression des actes terminaux de la désassimilation.

Les matériaux de désassimilation ne subissent plus toutes les métamorphoses auxquelles ils sont soumis normalement dans le foie. La matière désassimilée ne devient plus excrémentitielle : les substances albuminoïdes restent colloïdes, au lieu d'être cristalloïdes et partant dialysables. L'urée, substance éminemment diurétique, diminue; la conséquence en est une diminution de l'action rénale; or c'est là un danger de plus, une nouvelle entrave à l'élimination. Souvent aussi le rein est malade pour sa part par la même cause qui a produit l'ictère, une maladie infectieuse, par exemple. Mais alors il s'agit d'une intoxication tout autre. Le foie ne fabrique plus de bile, et cependant ce n'est pas l'acholie qui tue le malade. L'intoxication est due à tout ce qui empoisonne l'organisme quand le rein ne fonctionne plus, et en outre aux matières qui habituellement doivent être transformées par le foie en matériaux excrémentitiels.

Le plus grand danger dans l'ictère, c'est l'imperméabilité rénale. Par contre les ictères graves avec reins perméables peuvent guérir.

VINGT-CINQUIÈME LEÇON

(18 juin 1885)

ICTÈRE GRAVE ET ICTÈRES AGGRAVÉS

Importance de l'intégrité fonctionnelle et anatomique du rein au point de vue de la guérison de l'ictère. — Causes diverses qui font que le rein est souvent malade dans les ictères.
Conséquences de l'imprégnation des tissus par la bile. — Diminution, puis suppression des fonctions hépatiques : influence de l'arrêt des fonctions du foie sur l'assimilation et la désassimilation. — Accumulation dans le sang des déchets de la nutrition incomplètement transformés et devenus impropres à l'excrétion. — A l'auto-intoxication par les poisons naturels succède l'intoxication par des poisons anomaux.
Filiation des accidents dans les ictères aggravés : cholémie, acholie, urémie. Toxicité extrême des urines des ictériques, tant que les reins sont perméables. Importance de la polyurie dans le pronostic de l'ictère.
Distinction entre les ictères aggravés et la maladie particulière appelée ictère grave, ou atrophie jaune aiguë du foie, qui est peut-être causée par un agent infectieux, et qui peut évoluer sans ictère.

De ce que j'ai dit dans la précédente leçon sur les causes de l'intoxication dans l'ictère, je veux retenir qu'il y a deux poisons dans la bile : les sels biliaires qui ont été incriminés de tout temps, et, d'autre part, une substance jusqu'ici méconnue au point de vue toxique, la matière colorante. C'est là une notion nouvelle, je crois, en pathogénie.

Je veux insister aussi sur ce fait que, si dans l'ictère une quantité considérable de poison entre dans l'économie, cependant dans l'immense majorité des cas cette introduction n'est pas suivie de mort, parce que l'organisme est protégé doublement.

D'abord le rein emporte en partie le pigment et les acides biliaires ou leurs dérivés : aussi l'urine devient-elle toxique, et

j'ai constaté que l'urine ictérique tue à 10 et même 7 centimètres cubes par kilogramme d'animal.

D'autre part, les fibres du tissu conjonctif fixent le plus important des poisons de la bile, la matière colorante. Les tissus en se colorant soustraient à la circulation une part de plus en plus considérable de ce poison, et exercent peu à peu une sorte de pouvoir de condensation.

Cependant, malgré cette double protection, on observe dans les ictères même bénins les traits d'une ébauche d'intoxication : le ralentissement du pouls, le prurit cutané, les hémorrhagies nasales et l'amaigrissement rapide.

Si le rein devient moins perméable, les conditions d'intoxication augmentent. Or, le rein est souvent insuffisant dans l'ictère, souvent pour une cause indépendante de l'ictère et antérieure à l'ictère.

Des néphrites peuvent survenir qui aggravent la maladie, néphrites qui résultent souvent de la cause même d'où l'ictère dérive, cause infectieuse. Le foie peut aussi devenir malade, comme la rate et le rein, parce que des agents infectieux s'y sont fixés. Enfin l'imperméabilité du rein peut être la conséquence de l'ictère même qui altère ses cellules épithéliales.

La conséquence de l'imperméabilité du rein est la rétention des matières colorantes et des sels biliaires. L'imprégnation biliaire des globules rouges, des cellules hépatiques, des fibres musculaires, des cellules épithéliales, des membranes vasculaires détermine dans les protoplasmas de tous ces éléments des modifications destructives. La désassimilation est plus rapide ou s'opère suivant des procédés anomaux. La destruction des éléments cellulaires se fait en totalité ou par dégénérescence graisseuse. On voit diminuer le nombre des globules qui sont gonflés et sphériques. Le sérum renferme l'hémoglobine dissoute, non modifiée. Le cœur altéré dans sa structure perd de son énergie, ses battements sont d'abord plus lents, puis plus faibles et plus fréquents.

Alors le foie peut s'atrophier. L'atrophie du foie est le caractère de l'une des maladies à ictère, mais ne lui appartient pas

exclusivement et peut se produire même dans des ictères qui de bénins deviennent graves. On assiste d'abord à une diminution graduelle, enfin à la suppression de la fonction hépatique, qui consiste à transformer les matériaux de la désassimilation comme ceux de l'assimilation.

Il ne faut pas oublier en effet que le foie a une double fonction. D'une part il doit perfectionner les matériaux absorbés dans l'intestin, le sucre, par exemple, pour en faire la matière glycogène; cette fonction venant à cesser, l'organisme se trouve dépourvu d'une matière qui lui est indispensable.

Le foie doit, d'autre part, perfectionner les matériaux de désassimilation; avant qu'ils se présentent aux émonctoires, leurs matières colloïdes doivent passer à l'état de matières cristalloïdes, dialysables.

Par le fait de l'atrophie du foie, il y a donc indigence pour la réparation, et accumulation de matériaux de désassimilation qui n'ont pu passer à l'état de matières excrémentitielles.

Les matières protéiques n'arrivent plus à l'état d'urée; l'urée diminue. Or, elle est avant tout le diurétique physiologique, forçant l'eau à s'en aller par le rein et à emporter en même temps qu'elle les autres matières solides excrémentitielles.

En même temps que ces modifications dans la chimie naturelle du foie, se produisent des modifications chimiques parallèles du sang. Il se fait dans le sang et dans les tissus une accumulation de leucine, de tyrosine, de xanthine, d'hypoxanthine. Ces mêmes corps apparaissent par conséquent dans les urines, et, outre d'autres substances dont le plus grand nombre est mal déterminé, on trouve dans l'urine des albumines mal formées, qui n'ont pas le même point de coagulation par la chaleur, et se comportent différemment en face de nos réactifs chimiques. Le rein n'est pas fait pour éliminer ces corps, mais cependant ils forcent la barrière rénale.

La fonction biliaire d'un foie qui se détruit par le fait de l'ictère se trouve bientôt diminuée aussi ou supprimée. Le foie devient incapable de fabriquer du pigment et des acides biliaires, si bien que l'ictère même diminue et peut disparaître;

le pigment biliaire diminue dans les urines, et, à un moment donné, chez des malades primitivement intoxiqués par la bile, l'intoxication biliaire se trouve supprimée. On cesse aussi de trouver dans les urines les acides biliaires ou les corps sulfo-conjugués ou le soufre incomplètement oxydé qui en dérivent.

Quand on administre à un malade atteint d'atrophie aiguë du foie une substance qui dans les conditions normales doit subir dans le foie certaines métamorphoses, des substances qui, comme la naphtaline, fixent des radicaux sulfurés, on constate que l'élaboration de ce corps, de cette naphtaline, par exemple, ne s'accomplit pas suivant les procédés normaux.

Au lieu de s'éliminer à l'état de naphtylsulfite de soude, elle se trouve, chez les cholériques par exemple, dans l'urine sous un état encore indéfini, malgré les recherches de M. Rosenstiehl; elle y donne naissance à une matière colorante spéciale, d'un violet pourpre analogue à la teinte du permanganate de potasse. Cette coloration, due à une anomalie d'élaboration de la naphtaline, je l'ai constatée aussi dans l'atrophie aiguë du foie et dans deux cas de fièvre typhoïde. Ainsi, quand le foie est détruit, les matières de désassimilation sont vicieusement élaborées; la chimie de l'ictère grave nous donne le droit de le dire, et ce cas particulier de l'élaboration anomale de la naphtaline dans l'atrophie aiguë du foie et le choléra nous en fournit une démonstration plus rigoureuse encore.

Outre les désordres résultant de la suppression des fonctions hépatiques, dans l'ictère grave, le rein, s'il n'était pas encore malade, ne tarde pas à le devenir. De même que le plomb, l'argent, le mercure, la cantharide en s'éliminant produisent de vraies néphrites toxiques, de même le poison biliaire et les poisons secondairement fabriqués dans l'organisme, par le fait de la désassimilation imparfaite, déterminent en s'éliminant des altérations rénales. Voilà donc une nouvelle entrave à l'émonction rénale, une nouvelle cause de rétention de poisons dans l'organisme. Enfin les vaisseaux aussi deviennent malades; des extravasations se produisent; et, dans des cas qui ne sont

pas exceptionnels, l'hémorrhagie rénale vient encore augmenter l'imperméabilité du rein.

Ainsi, pendant que les chances d'intoxication biliaire diminuent, apparaissent des causes d'intoxication secondaire qui vont toujours en augmentant par suite de l'imperméabilité rénale, de l'élaboration anomale du foie et de l'altération de toutes les cellules du corps.

A l'auto-intoxication par des poisons naturels va succéder l'auto-intoxication par les poisons morbides.

Si l'on se récrie contre cette complexité singulière des phénomènes, si l'on s'étonne de me voir substituer à l'idée trop simple et naturelle de la pathogénie des accidents graves de l'ictère par l'action des sels biliaires celle de processus différents qui s'ajoutent les uns aux autres et se commandent, je répondrai que pas un seul anneau de cette chaîne ne peut être démontré faux, et que la vérité peut être établie pour chacun des faits de détail en particulier. Leur hiérarchie, leur subordination seule peut être révoquée en doute.

Or, pour les ictères devenus graves, on est obligé d'invoquer cette succession de processus divers.

Je ne puis affirmer d'une façon certaine que tel est l'enchaînement absolu des faits, mais je crois fermement que tous jouent un rôle, et j'ai grande tendance à croire que la filiation des accidents est la suivante : empoisonnement biliaire (cholémie); — dégénérescence cellulaire, notamment altération des cellules hépatiques; — atrophie du foie et suppression de ses fonctions (acholie); — altérations rénales de causes diverses aboutissant à l'insuffisance rénale; — enfin auto-intoxication mixte : par acholie, c'est-à-dire par la rétention de produits toxiques anomaux, et par urémie, c'est-à-dire par non-élimination des produits toxiques normaux que l'urine emporte physiologiquement.

Cet élément urémique n'est pas toujours comparable à l'urémie ordinaire; ce ne peut être une urémie d'origine alimentaire, les malades se nourrissant à peine, ni une intoxication par résorption de la bile, puisque celle-ci cesse d'être sécrétée;

les putréfactions d'origine intestinale y contribuent certainement pour une part, mais c'est surtout un empoisonnement par les déchets normaux ou anomaux d'une désassimilation intense, qui met en liberté de la potasse, bien capable d'intoxiquer et de convulser dans bon nombre de cas, ainsi que des matières organiques incomplètement élaborées. Ainsi le plus grand danger dans les ictères graves, c'est l'imperméabilité du rein. Si leurs reins restent perméables, les ictériques émettent des urines qui ont une toxicité énorme et notamment une propriété convulsivante énergique. Ces urines, même décolorées par le charbon, restent convulsivantes, elles suffisent pour tuer en opisthotonos les animaux, comme s'ils étaient intoxiqués par la potasse qui a été livrée en excès au sang par la désassimilation exagérée des tissus.

Si les reins ne sont plus perméables, les urines ne seront plus convulsivantes, mais c'est le malade qui sera intoxiqué et aura des convulsions.

Tant que l'imperméabilité rénale ne s'est pas manifestée, le pronostic peut être réservé dans les ictères graves, et la guérison est possible dans toute sa plénitude. Dans certains cas, après avoir vu la matité hépatique diminuer de jour en jour, on peut ensuite la voir revenir progressivement à ses limites primitives, attestant que le foie a repris son volume en l'espace de quelques semaines ou de quelques jours.

J'ai recueilli personnellement deux exemples de ce genre. C'est qu'alors l'ictère grave ne se compliquait pas de lésions rénales; la polyurie restait constante, 3 à 4 litres d'urine étaient sécrétés quotidiennement.

Tout ce que je viens de dire est-il applicable à cette maladie particulière que Rokitansky a appelée l'atrophie jaune aiguë du foie, à l'ictère grave d'Ozanam, ictère typhoïde de Lebert, ictère hémorrhagique essentiel de Monneret, ictère grave essentiel de Genouville? Je ne le crois pas. Ce que j'ai dit vise les ictères simples qui deviennent graves, ce sont d'ailleurs les plus communs peut-être.

Suivant Frerichs, la cause primordiale serait l'atrophie du

foie, qui, en viciant l'élaboration de la matière, engendrerait tous les autres accidents.

D'autres hypothèses ont été proposées. Nous n'avons plus à discuter l'ictère par suppression de la fonction hépatique, pas plus que l'ictère par polycholie, par suractivité de la fonction hépatique, l'ictère étant, dans ces cas, peu intense, peu durable ou absent. On a émis à propos de l'ictère grave au moins autant d'hypothèses qu'à propos de l'urémie.

La théorie de Buhl veut que l'ictère grave résulte de l'œdème cérébral; l'élimination d'eau par la bile se trouvant supprimée engendrerait l'hydrémie, puis l'œdème cérébral. Peut-on admettre que les 800 ou 1200 grammes d'eau de la bile quotidienne puissent causer de tels accidents, quand on sait que, normalement, l'intestin résorbe la moitié ou les deux tiers de cette eau?

L'urémie seule a été mise en cause, suivant une autre opinion. Je l'ai prise en considération, vous le savez, mais elle ne rend compte que des accidents terminaux.

Il ne reste debout que l'acholie, la suppression du rôle que joue le foie dans la désassimilation; c'est la théorie de Frerichs, que je crois bonne.

Mais qui peut produire l'atrophie du foie? Tout porte à croire qu'elle est la conséquence d'une maladie générale, infectieuse, non seulement parce qu'on a trouvé dans les humeurs et les tissus des agents infectieux, mais parce qu'il existe en même temps de la fièvre, du purpura, un érythème polymorphe, des éruptions scarlatiniformes, circinées, orbiculaires sur la peau, le pharynx, le voile du palais, parce qu'il existe une néphrite précoce et des déterminations parallèles sur des viscères variés.

L'ictère n'intervient pas nécessairement dans l'atrophie jaune aiguë du foie, mais il peut être un anneau intermédiaire entre la destruction des cellules hépatiques et l'apparition d'une néphrite qui vient apporter au cortège symptomatique son contingent d'accidents ressortissant à l'urémie. L'étude de l'ictère grave nous sert ainsi de passage à l'étude de l'intoxication par des produits anomaux.

VINGT-SIXIÈME LEÇON

(20 juin 1885)

TOXICITÉ DES URINES PATHOLOGIQUES

Causes de la mort dans les maladies infectieuses. — Recherches des poisons dans les tissus des animaux morts d'infection. — Toxicité des urines dans le tétanos. — Caractères particuliers de la toxicité des urines dans les fièvres : propriétés convulsivantes. — Rôle de l'intoxication dans les accidents ataxo-adynamiques des fièvres et dans l'agonie.

Nous savons que dans le cours des maladies infectieuses existe une perversion des processus nutritifs, notamment du fonctionnement des cellules du foie. On voit sous l'influence de la maladie apparaître dans les urines des matières anomales, des produits de désassimilation imparfaits, substances colloïdes, albumines modifiées. On voit des médicaments subir des transformations inusitées, la naphtaline, par exemple, s'éliminer sans être sulfo-conjuguée. Certains de ces produits anomaux peuvent être toxiques, mais c'est là une vue de l'esprit, qu'il faudrait pouvoir démontrer. Cette tâche n'est pas facile, elle aboutit souvent à la négation ou au doute.

Je cherche depuis bien longtemps la matière qui dans les maladies infectieuses peut amener la mort. Si, dans certains cas, celle-ci peut être expliquée par la soustraction de l'oxygène au sang, comme dans le charbon, à des obstructions capillaires dans des organes importants, à des foyers septiques déterminés par l'issue des agents infectieux hors des vaisseaux, l'explication dans le plus grand nombre des cas réside dans l'intoxication. Les substances toxiques qu'on peut incriminer,

je les ai entrevues à peine, surtout dans les infections d'origine digestive, infections de surface. J'ai trouvé que les alcaloïdes étaient augmentés, mais qu'ils ne pouvaient expliquer qu'une part minine de l'auto-intoxication. Ce poison, je l'ai cherché dans la gangrène gazeuse. Charrin a fait cette recherche pour la septicémie qui désormais portera son nom.

Des extraits ont été faits avec la totalité des organes de cinq animaux morts de septicémie. Ces extraits ont été injectés à des animaux sains et ont déterminé l'empoisonnement; mais avec les extraits d'organes d'animaux sains on obtient aussi l'empoisonnement. La destruction des éléments anatomiques ne met-elle pas en liberté des substances agrégées dans les cellules vivantes par les forces de tension? Ce sont des poisons normaux qui ont pu masquer le poison anomal.

Parmi les substances qui nous semblaient pouvoir être incriminées, nous avons étudié particulièrement les alcaloïdes. Nous avons extrait des alcaloïdes des corps d'animaux morts de maladies infectieuses. Mais on trouve aussi des alcaloïdes dans les tissus des animaux sains, un peu moins peut-être. Cependant la quantité d'alcaloïdes extraite du corps de cinq animaux morts de septicémie n'a pas déterminé l'intoxication.

Nous n'avons donc pas trouvé le poison morbide qui tue dans les maladies infectieuses, mais ces résultats négatifs n'empêchent pas qu'il est nécessaire d'admettre l'existence d'un poison en pareil cas. Comment expliquer par exemple que la gangrène gazeuse, qui est si éminemment infectieuse, mais ne détermine que des lésions anatomiques localisées, sans embolies, ni processus phlegmasique, puisse causer la mort, si concurremment à la production de l'œdème ne se trouve fabriqué un poison, qui va tuer les éléments nobles de l'organisme? Hypothèse, dira-t-on. Soit, mais hypothèse presque nécessaire.

N'ayant pu isoler une seule substance toxique qu'on pût vraiment rendre responsable, je devais chercher à étudier la toxicité en bloc, en prenant toutes les substances toxiques dans le liquide d'émonction, dans les urines. En opérant ainsi, je suis arrivé à des résultats qui m'ont paru saisissants.

Un malade atteint de tétanos fut anurique pendant deux jours. M. Labbé (12 décembre 1885) voulut bien recueillir les urines, le jour où elles reparurent. Injectées dans les veines d'un animal, ces urines déterminèrent des secousses dès le 6ᵉ centimètre cube; déjà le myosis existait; les pupilles étaient punctiformes à 10 centimètres cubes. A partir de 12 centimètres cubes, les grandes secousses toniques et les convulsions furent constantes jusqu'au 34ᵉ centimètre cube : la mort survint alors en opisthotonos. N'y a-t-il pas là une reproduction presque complète des symptômes du tétanos?

Nous pensions donc que les urines contenaient un poison convulsivant, cause des convulsions tétaniques. Nous étions tenté d'y voir la confirmation de la nature infectieuse du tétanos. C'était séduisant. Mais, lorsque nous avons étudié la toxicité des urines dans la pneumonie, dans six cas, nous avons trouvé d'abord qu'elles sont plus toxiques que les urines normales; elles peuvent tuer à 19 centimètres cubes par kilogramme d'animal, dose minima, et à la dose moyenne de 38 centimètres cubes. On constate chez l'animal les signes ordinaires de l'intoxication par l'urine normale, myosis, abaissement thermique; mais en outre apparaissent des convulsions toniques absolument semblables à celles que produisait l'urine du malade atteint de tétanos, des secousses avec rigidité musculaire durable, enfin la mort en opisthotonos.

Les urines de malades atteints de splénisation pulmonaire tuaient les animaux à la dose de 22 centimètres cubes, avec les mêmes convulsions.

Dans la fièvre typhoïde, au début, quand l'antisepsie intestinale n'est pas encore réalisée, j'ai vu les urines ne produire que les phénomènes de l'intoxication propre à l'urine normale, pas de convulsion, peu de contraction pupillaire, la narcose; la mort arrive à 50, 60, 70 centimètres cubes.

Dans l'intoxication saturnine, 66 centimètres cubes d'urine par kilogramme d'animal ont tué sans convulsions.

Dans la leucocythémie, l'urine a tué à 15 centimètres cubes avec des convulsions. Les urines ictériques tuent avec des

convulsions; on pourrait incriminer ici les matériaux d'origine biliaire, les acides ou les matières colorantes; pourtant j'ai des raisons de penser que la mort est due à autre chose.

L'urine des albuminuriques non urémiques donne à 54 centimètres cubes la mort sans convulsions. Les urines des urémiques ne sont plus toxiques.

De toutes ces expériences il résulte que dans certaines maladies chroniques la toxicité des urines est égale à la normale et que les symptômes sont ceux que détermine l'urine normale; mais, dans la majorité des urines pathologiques et dans celle de toutes les maladies pyrétiques, on trouve une augmentation de la toxicité normale et des propriétés toxiques nouvelles, notamment la propriété convulsivante.

Les urines fébriles ont tous les caractères des urines normales avec moins de somnolence et la convulsion en plus. La convulsion est sans doute en puissance dans l'urine normale; mais, tant que le poison convulsivant et le poison narcotique restent unis ensemble, le second annihile le premier. Il se pourrait que les urines normales fussent capables de produire les convulsions, si l'on en retirait le poison narcotique. Ainsi l'injection des urines pathologiques ne fournit ni la répétition des symptômes de la maladie, ni la reproduction de la maladie elle-même. Pourtant j'ai vu une fois l'urine d'une phthisique produire la tuberculose. Landouzy a vu un cas semblable; Toussaint, également. Il avait observé, avant cette époque, la reproduction du charbon par inoculation d'urine, et Charrin a pu reproduire sa septicémie par le même moyen. Mais ce qu'on reproduit par l'injection des urines, ce sont les maladies infectieuses qui sont transmissibles aux animaux, et dans lesquelles les agents infectieux s'éliminent par les reins. Ce que je pensais obtenir par l'injection d'urines pathologiques, c'était, non la transmission de la maladie, mais la reproduction de quelque symptôme dominant. Je constatais bien un symptôme anomal: mais je le provoquais indifféremment avec les urines du tétanos et avec celles de la pneumonie.

Pour les maladies non infectieuses ou pour celles dont les

microbes ne s'éliminent pas par les reins, comment expliquer la toxicité plus grande des urines et cette toxicité spéciale, cette propriété convulsivante, que nous trouvons commune à presque toutes les maladies fébriles ou consomptives?

La maladie, en pervertissant la nutrition, a-t-elle donné naissance à des substances toxiques? Dans la pneumonie, se forme-t-il quelque alcaloïde ou d'autre poison? Question insoluble actuellement. D'ailleurs, si l'on admet que des substances toxiques spéciales soient engendrées par la maladie, comment expliquer que toutes les maladies produisent le même poison convulsivant?

Une autre hypothèse est que les urines pathologiques doivent leur toxicité à certains poisons normaux produits en quantité surabondante. Plusieurs matières issues de la désassimilation normale peuvent donner la convulsion. Si l'alimentation est supprimée dans les maladies pyrétiques, la désassimilation est accrue. Le poids du corps diminue parfois de plusieurs kilogrammes en vingt-quatre heures. Or la destruction des tissus met en liberté de la potasse, matière convulsivante. Dans la fièvre typhoïde, les urines, qui sont peu toxiques au début, alors que la matière ne se détruit que lentement et que le malade perd à peine de son poids, le deviennent à la période de convalescence quand se fait l'amaigrissement si rapide. Il y a donc là une présomption en faveur de l'hypothèse dont je parle.

La matière colorante augmente dans les urines fébriles, de 6 par exemple à 60 et 80 par vingt-quatre heures; or les urines colorées font contracter la pupille et sont convulsivantes; décolorées par le charbon, elles perdent leur pouvoir convulsivant. Cependant le pouvoir convulsivant de certaines urines pathologiques ne leur est pas enlevé par la décoloration, ce qui prouve que, dans ces cas, les convulsions sont dues, pour une large part au moins, à la potasse et non pas exclusivement à la matière organique convulsivante. N'est-il pas frappant que les urines fébriles, où la matière colorante est 10 à 20 fois plus abondante qu'à l'état normal, deviennent si énergiquement convulsivantes?

On observe encore dans la fièvre une diminution des sels d'origine alimentaire, le chlorure de sodium par exemple. Par contre, la potasse augmente du double ou du triple. Ce que fait donc en résumé la fièvre, c'est de déverser en excès dans le sang et les urines de la potasse et des matières colorantes, ou au moins des matières toxiques qui se trouvent habituellement associées aux matières colorantes; or la potasse, les matières colorantes sont énergiquement convulsivantes. J'incline donc à penser que les urines des maladies aiguës doivent leur toxicité, non à un poison spécial, mais à certains poisons normaux en quantité excessive. Car les urines fébriles produisent les mêmes phénomènes que les urines normales, seulement plus hâtifs : myosis, polyurie, hypothermie. La somnolence n'apparaît que tardivement, l'effet de la substance narcotique est diminué, il est masqué par la matière convulsivante. Celle-ci, produite en excès, manifeste hâtivement sa propriété, que masque à l'état normal la substance narcotique.

Comment ces substances, qui rendent l'urine toxique, n'intoxiquent-elles pas le malade? Précisément parce que l'urine est toxique, parce qu'elle emporte le poison. Mais, si le rein vient à fonctionner mal, les accidents apparaissent : ce sont les convulsions, les phénomènes ataxo-adynamiques terminaux de toute maladie, qui peuvent résulter non seulement d'une néphrite secondaire, mais aussi d'une insuffisance urinaire de la période agonique. L'agonie est une intoxication, tous les signes qu'on a notés chez les agonisants l'attestent, depuis la contraction pupillaire qui apparaît de bonne heure jusqu'à la convulsion finale et au dernier spasme.

VINGT-SEPTIÈME LEÇON

(23 juin 1885)

MALADIE PYOCYANIQUE. — ACCIDENTS D'INTOXICATION DANS LE DIABÈTE

Existe-t-il vraiment des poisons pathologiques? — La maladie pyocyanique. Travaux de M. Charrin.
Le sucre chez les diabétiques peut-il devenir un agent d'intoxication? — La déshydratation est la cause de presque tous les accidents du diabète. — Acétonémie. Coma diabétique.

Conduit par la théorie à chercher une substance toxique dans les maladies, j'ai bien trouvé dans l'organisme des malades des substances qui peuvent être toxiques, mais à des doses telles qu'il est impossible de leur attribuer l'intoxication dans les conditions ordinaires. Cherchant un poison morbide, je n'ai trouvé que le poison normal.

Dans les maladies pyrétiques ou consomptives rapides, j'ai constaté que la matière colorante, fabriquée en quantité exagérée, et la potasse, mise en liberté par la destruction trop rapide des cellules, étant toutes deux convulsivantes, peuvent produire l'intoxication, si le rein devient imperméable, qu'il soit atteint de néphrite ou que son fonctionnement soit suspendu comme dans l'oligurie fébrile ou agonique. Aux phases ultimes des maladies, on peut voir apparaître les signes d'intoxication propres à la matière colorante et à la potasse.

Dans ces circonstances, l'intoxication a bien été préparée indirectement par la maladie, mais il n'y a pas eu de poison spécial fabriqué par elle. Il ne suffit pas que nous sachions que

le poumon ne fonctionne plus ou que la température est trop élevée, lorsque nous voyons arriver les accidents ataxo-adynamiques, pour avoir le droit de parler d'un poison pneumonique, tétanique, etc. Nous sommes simplement en présence d'une fraction d'intoxication urémique, avec cette particularité que le poison est fourni par la désassimilation exagérée, et qu'il est retenu dans le sang par l'insuffisance fonctionnelle du rein.

Cela ne veut pas dire qu'il n'y ait pas dans certaines maladies des poisons morbides véritables, engendrés par la vie normale des microbes ou la vie troublée des cellules humaines. Mais la difficulté est de recueillir et d'isoler ces poisons.

Si les choses se passaient toujours comme avec l'agent pathogène du pus bleu, la question s'éclairerait peut-être plus aisément. Le pus bleu est caractérisé par deux choses : un corps ayant les caractères chimiques des alcaloïdes et depuis longtemps reconnu, la pyocyanine; un microbe, un bacille mobile, qui fabrique cette substance, et que Gessard a signalé. Le microbe est facile à reconnaître, puisque la couleur bleue de la substance qu'il fabrique le trahit dans tous les bouillons de culture. Le bleu se fixe tout entier sur le chloroforme; puis, en présence de l'eau acidulée, le chloroforme se décolore et l'eau prend une teinte rosée. Cette réaction permet de reconnaître toujours ce végétal qui se développe rapidement et résiste à l'assaut de tous les autres ferments.

En utilisant ce caractère, M. Charrin a fait des tentatives d'inoculation et d'injection avec les liquides de culture. La clinique chirurgicale a montré que le pus bleu au contact d'une plaie ne détermine pas d'accidents infectieux; mais on pouvait se demander ce qui arriverait s'il forçait la barrière des tissus. A cette hypothèse a répondu l'injection dans les veines de liquides de culture pure contenant à la fois le microbe et la pyocyanine. L'injection sous-cutanée paraît innocente, mais l'animal auquel une injection intra-veineuse de 1 ou 2^{cc} de liquide d'une culture faite dans du bouillon a été pratiquée, peut devenir fébricitant, et cesser de manger; il peut être atteint

d'albuminurie intense et de diarrhée; il s'amaigrit : il est malade. On doit reconnaître qu'un certain nombre de lapins se montrent réfractaires et qu'il faut le plus souvent des doses considérables pour réussir.

Cette maladie est-elle de nature infectieuse? On constate bien que des microbes s'éliminent par les urines, par les matières fécales. Mais sont-ils restés vivants? Oui, puisqu'on peut constater, en même temps que leur présence, la réaction de la pyocyanine dans les bouillons ensemencés avec ces matières.

On peut pousser plus loin la question, et, en agissant avec le bacille ou la substance chimique isolément, chercher à connaître le rôle respectif de chacun d'eux dans le mécanisme de la maladie. On débarrasse les liquides de culture des microbes qu'ils contiennent, en se servant soit de la chaleur et de la filtration, soit de la filtration à l'aide de bougies Chamberland éprouvées; on retrouve dans les liquides filtrés toutes les réactions de la pyocyanine, et de plus on peut s'assurer par la culture que ces liquides ne renferment plus de microbes. Si, dans ces conditions, on injecte dans les veines d'un lapin le liquide filtré riche en pyocyanine, on constate que la toxicité de ce liquide est relativement faible, soit qu'on injecte pendant plusieurs jours des quantités successives, soit qu'on injecte en une fois 60 centimètres cubes de culture. Les animaux, à la suite de ces injections faites d'une façon antiseptique, ne présentent immédiatement que des troubles passagers et dans quelques cas peuvent guérir, tandis que, lorsque les mêmes liquides, contenant des microbes, sont injectés aux mêmes animaux, ces animaux, comme je l'ai dit, deviennent malades et le plus habituellement meurent. On est ainsi porté à penser que, dans la pathogénie de cette maladie expérimentale, tout en tenant compte de l'action de la substance chimique, il faut aussi incriminer les lésions matérielles, néphrite, entérite, etc., qui semblent créées par le microbe lui-même. Pour ne parler que de la néphrite, par exemple, on ne la détermine pas toujours d'une façon durable, si l'on injecte à certaine dose et chez le lapin de la pyocyanine cristallisée ou du

liquide de culture contenant la pyocyanine, mais privé de microbes, tandis que, l'injection ayant été faite à l'aide de liquide de culture renfermant des microbes, si l'animal survit un certain nombre de jours, la néphrite s'établit constamment, les microbes se retrouvent dans le sang, dans le rein, dans les urines; le sang, le rein ou l'urine dans ces conditions, ensemencés dans des bouillons, y font apparaître la pyocyanine. Il est donc probable, d'après ces expériences, que le microbe, en dehors de l'action chimique possible, produit un traumatisme sur le rein, détermine une néphrite qui agit ensuite pour son propre compte et place l'animal dans la situation d'un brightique [1].

Nous devons maintenant rechercher si des poisons sont fabriqués par suite d'un trouble de la nutrition générale.

Le sucre, dont certains médecins considèrent la formation comme le résultat d'un trouble de la nutrition du foie, peut-il être envisagé comme un poison? Tel n'est pas mon avis. Le sucre n'est pas toxique par essence, il ne devient nuisible que par sa quantité. S'il n'est pas consommé, transformé ou détruit par les organes, il devient un poison, comme le carbonate de soude qui, en excès, peut devenir toxique bien qu'il fasse partie intégrante du sang.

Tant que le sang ne contient que 1 pour 1000 de sucre, il n'en résulte aucun inconvénient appréciable pour l'organisme; mais, à partir de 3 pour 1000 (Bernard) ou de 5 pour 1000 (Pavy), arrivent des accidents d'intoxication et un état pathologique spécial.

Un des premiers symptômes de l'excès du sucre dans le

1. Les résultats indiqués ont été obtenus dans des expérimentations sur le lapin; nous ne parlons pas de ceux que l'on peut avoir avec d'autres animaux, le cobaye par exemple, et en variant les voies d'introduction. Les résultats dans ces cas peuvent différer, et cela n'a rien de surprenant, puisqu'on change les conditions de l'expérience. M. Charrin croit devoir faire de nouvelles réserves relativement au rôle de la substance chimique. De récentes expériences lui ont appris que la bacille de la pyocyanine pouvait vivre dans certaines conditions sans donner naissance à la pyocyanine elle-même. Il est donc possible que dans l'organisme de l'animal il se forme un corps plus ou moins voisin de la pyocyanine qui possède une toxicité différente et agisse différemment.

sang est la glycosurie, qui n'existe pas lorsqu'il n'y a que 1 pour 1000 de sucre dans le sang. Lorsque cette proportion augmente, l'hyperglycémie engendre des troubles dans la statique de l'eau. En effet, le sucre en s'éliminant emporte son équivalent de diffusion d'eau, qui est de 7 parties d'eau pour 1 de sucre. A l'état normal, le sang ne se laisse pas déshydrater; lorsqu'il cède une portion de son eau, il la récupère aussitôt en l'empruntant aux plasmas et aux éléments des tissus. Le sang ne peut pas avoir moins d'eau que sa teneur normale; pour suffire à la sécrétion rénale, il doit recevoir incessamment de l'eau, soit que les boissons la lui apportent, soit qu'il en prenne aux tissus et surtout aux plasmas, qui représentent, en poids, le tiers de l'économie.

Si l'eau des boissons, si l'eau des plasmas venait à faire défaut, en toute autre circonstance qu'en cas d'hyperglycémie, la sécrétion rénale serait diminuée ou supprimée. Mais tant qu'il y a dans le sang de l'eau et du sucre en excès, il se produit une glycosurie avec l'eau de diffusion du sucre; quand la glycémie est intense, le sucre, devant nécessairement fixer son équivalent de diffusion d'eau, déshydrate de proche en proche les plasmas et les tissus. Un des effets primaires de l'intoxication par le sucre est donc la soustraction d'eau à l'économie. Alors se produit une modification dans les phénomènes de l'osmose; le sucre, ayant rendu le sang plus dense, constitue un milieu nouveau pour les éléments de l'organisme, ce qui est une cause nouvelle de soustraction d'eau aux plasmas. On voit apparaître la sensation de la soif. Il existe une diminution de l'aptitude qu'a l'eau à quitter le sang; l'exhalation pulmonaire diminue comme l'exhalation cutanée.

A l'état normal, 1/3 de l'eau totale éliminée l'est par les poumons et la peau. Chez le diabétique, d'après Bürger, ces émonctoires n'en éliminent plus que 1/12.

Comme conséquences de cette déshydratation des tissus, il faut noter la cataracte diabétique, mise en évidence par une expérience ingénieuse de M. Lecorché. C'est là l'explication généralement admise; mais en réalité l'opacité cristallinienne

qu'on produit expérimentalement en déshydratant le corps par le sucre ou par le sel, n'est pas une cataracte; elle disparaît quand les tissus ont regagné leur teneur normale en eau. La cataracte diabétique, au contraire, est permanente, et il n'est pas rare de la voir se développer chez des malades atteints d'œdème, chez lesquels il n'y a pas à parler de déshydratation.

Comme résultats des troubles de la nutrition, apparaissent des produits anomaux de désassimilation, des albumines anomales, si fréquentes chez les diabétiques, l'augmentation des matières extractives ou de l'urée; ce n'est pas la règle, mais ce sont là des accidents qui pourraient être expliqués par l'hyperglycémie.

La déshydratation des tissus, quand elle n'existe qu'à un degré modéré, provoque certains troubles fonctionnels, qui, pour les éléments nerveux, sont une excitabilité exagérée, une fatigue rapide; du côté des éléments musculaires, des crampes, comme dans le choléra. A un degré plus marqué de déshydratation correspondent des accidents nerveux d'une haute gravité, au nombre desquels il convient peut-être de ranger le coma diabétique.

Quand nous parlions de la fièvre typhoïde et des états dyspeptiques, nous avons fait mention d'une altération humorale particulière, par suite de laquelle l'haleine exhale une odeur analogue à celle du chloroforme ou de la pomme reinette, ainsi que d'une réaction chimique spéciale des urines. On a dit que cette odeur de l'haleine et cette réaction des urines pourraient bien appartenir à l'acétone.

Dans certaines urines, quelques gouttes de perchlorure de fer font apparaître une teinte rouge vin de Bourgogne, ou plus foncée, allant jusqu'au violet franc. La teinte rouge brun est extrêmement fréquente dans divers états morbides; elle est due à des substances sur la nature desquelles on n'est pas fixé chimiquement; l'acétone donne le rouge vineux, mais elle n'est pas seule à le produire. Cette réaction se rencontre dans certains états dyspeptiques, dans la fièvre typhoïde, la scarlatine, la leucocythémie, l'anémie pernicieuse; elle est très fré-

quente dans le diabète. Toutefois, chez beaucoup de diabétiques, on peut constater pendant des années l'odeur chloroformique de l'haleine, sans jamais la trouver dans les urines, et plus rarement avec elle existe la réaction du perchlorure de fer.

Si un sel dû à la combinaison d'éthyldiacétique avec la soude résultait de la transformation de l'acétone, on pourrait avoir la coloration sans l'odeur. D'autre part, on peut trouver l'odeur chloroformique des urines sans la coloration.

Bref, dans presque tous les cas de coma diabétique, peut-être dans tous, existent la réaction colorée de l'urine et l'odeur de l'haleine.

Il est donc probable que, dans ces cas, il existe une intoxication comme dans les dyspepsies graves.

Je ne sais rien des conditions pathogéniques de ces intoxications dites acétonémiques; le fait clinique ayant été observé par Brieger à la clinique de Frerichs dans des états pathologiques divers; par Senator, par Jaksch dans le carcinome stomacal et dans des états dyspeptiques graves, par moi dans la fièvre typhoïde et dans un très grand nombre de cas de dilatation de l'estomac, il me paraît probable que la cause en est quelque matière peccante élaborée dans l'intestin. L'expérimentation peut reproduire trait pour trait ces accidents, ainsi qu'en font foi les expériences de M. de Gennes.

Quoi qu'il en soit, il se développe dans certaines maladies, même non infectieuses, un corps ou une série de corps qui, s'éliminant par les urines, donnent la coloration rouge avec le perchlorure de fer. Ces corps résultent de l'élaboration vicieuse de la matière par l'organisme humain; ils sont des substances anomales, non engendrées par des microbes. Au nombre de ces substances figurent l'acétone, l'éther diacétique, l'acide oxybutyrique, qui sont toxiques; il y a donc dans ce groupe de véritables poisons morbides. Dans le diabète, cette réaction des urines et l'odeur de l'haleine peuvent être une source d'indications diagnostiques et pronostiques.

Il y a deux ans, l'odeur de l'haleine me fit établir le diagnostic dans un cas où, chez un enfant, des accidents comateux

avaient éclaté brusquement. On ne savait pas cet enfant malade, lorsqu'il fut ramené du collège dans sa famille en état de coma complet. La peau était sèche, et le réflexe patellaire aboli. Guidé par l'odeur de l'haleine et par l'absence du réflexe, je pensai trouver du sucre dans l'urine; mais, comme l'enfant n'urinait pas, je fis laver les parties du pantalon qui avaient dû être souillées par l'urine; dans l'infusion ainsi obtenue, je constatai la réaction du sucre, et je pus diagnostiquer un coma diabétique qui se termina par la mort au bout de quelques heures.

VINGT-HUITIÈME LEÇON

(25 juin 1885)

INTOXICATION PAR POISONS PATHOLOGIQUES. — CHOLÉRA

Opinions anciennes sur les causes et la nature du choléra. — Influence des croyances pathogéniques régnantes sur le choix des moyens prophylactiques. — Mode de propagation du choléra. — Importance de la transmission par l'eau. — Autres modes de contagion possible. — Recherches de l'agent contagieux. — La mission française en Égypte. — Travaux et opinions de Koch. Valeur du bacille-virgule. — Recherches sur la transmissibilité du choléra aux animaux.

Dans l'étude des maladies par intoxication, je suis naturellement amené à parler du choléra et à faire le bilan des connaissances que nous possédons sur sa nature.

Tout ce qui a été dit de l'étiologie des pestes dans l'antiquité et au moyen âge a été répété dans les temps modernes à propos du choléra.

On l'a d'abord attribué à la malignité des hommes et à la colère de Dieu; après l'étiologie religieuse s'est élevée l'idée d'une intoxication par des maléfices, ayant pour corollaires certaines pratiques réputées prophylactiques.

On a cru à l'empoisonnement des puits et des fontaines. On a accusé d'être les fauteurs d'une intoxication directe certains hommes et surtout les médecins; de telles absurdités ont été dites à Paris en 1832 et à Naples en 1884. Dans le passé, les Juifs et les médecins ont souvent été associés dans la malédiction publique à propos de l'étiologie des maladies pestilentielles. On les a suspectés d'empoisonner les viandes. Les voyageurs, d'une façon générale, étaient suspects aussi, non

pas seulement les voyageurs malades, mais tous les étrangers; — l'étranger, l'éternel ennemi.

Avant d'accuser les eaux, on s'en était pris à l'air et aux nuages; il fut un temps où certain nuage arrivant au-dessus d'une ville était réputé pestilentiel, à cause de tel reflet ou de telle teinte insolite. Ces idées avaient cours aux XIVe et XVe siècles..., on a pu les voir renaître dans la seconde moitié du XIXe siècle!

Naturellement, les mesures prophylactiques préconisées ont toujours été en harmonie avec ces chimères étiologiques. Il fallait détourner la colère divine par des pratiques expiatoires, pénitences et macérations imposées aux hommes pécheurs; l'efficacité des pèlerinages et des processions a trouvé jusqu'à l'époque présente des croyants dans toutes les classes de la société.

On a fait mieux pour la peste noire; on a posé des sentinelles auprès des puits. J'ai vu de même à Paris en 1865 et en 1873 la police garder les tonneaux de porteurs d'eau sur le quai Saint-Bernard. L'autorité faisait-elle une concession aux préjugés populaires ou les partageait-elle?

On a placé aussi des sentinelles à l'entrée des villes, on a baissé la herse et levé le pont. De notre temps on a créé des cordons sanitaires autour des villes saines : dans les pays méridionaux, on a accueilli des voyageurs à coups de fusil.

Et cependant l'observation tranquille des faits a révélé que le choléra est une maladie endémique en certains pays; depuis on ne sait combien de siècles, c'est une maladie familière au Delta du Gange. Puis elle en fait irruption; elle suit une caravane et en dessine le trajet du Gange à la Mecque; là elle frappe tous les musulmans, indous ou non, qui s'y trouvent assemblés; elle s'acharne au retour sur toutes les caravanes, les détruit quelquefois tout entières, ou arrive avec elles jusqu'au Hedjaz, jusqu'à la Perse; alors elle fait sa migration par la Russie jusqu'à l'Europe occidentale. On a pu suivre aussi ses migrations du Hedjaz en Égypte, à Alexandrie, où elle forme un foyer secondaire, menaçant ainsi l'Europe de deux côtés. On sait que

ses migrations s'opèrent par le commerce des hommes et les voies que suivent les grands courants humains, mers, fleuves, routes de terre et routes ferrées.

Ce qui frappe dans l'histoire du choléra, lorsqu'on signale son apparition presque simultanée sur plusieurs points, c'est que toujours une ville du littoral a été la première atteinte. Ce n'est jamais un pays du centre qui a été frappé d'abord.

On objecte que, dans un certain nombre de cas, un port a été infecté sans qu'aucun malade y eût débarqué. Mais, quand ce n'est pas un homme malade qui apporte le choléra, c'est le navire lui-même qui a été contaminé ou qui transporte des linges souillés. Le cadavre du cholérique a été jeté à la mer, mais ses déjections et les linges qu'elles ont imprégnés sont restés à bord. Les linges, en pareil cas, n'ont jamais été désinfectés, on a menti sur ce point. Ce qui peut nous montrer quelle est la sincérité des affirmations officielles relatives à la désinfection des navires ou des cargaisons suspectes, c'est le simulacre de désinfection dont nous avons été témoins lors de la dernière épidémie. On a bien fait de ne pas s'obstiner à faire réellement la désinfection des hommes; je ne sais pas si l'on a eu raison de ne pas faire la désinfection vraie des vêtements, des linges et des couvertures, non pas une fois débarqués, il était trop tard, mais au lazaret. Comment l'eût-on fait? On n'exigeait pas même que les individus débarquant au lazaret prissent un bain!

On a vu depuis lors s'élever dans le monde et dans la presse un grand tumulte contre nous, et les pouvoirs publics ont été ébranlés dans la confiance qu'ils avaient eue dans les médecins. Ceux-ci l'avaient-ils jamais méritée?

Souvent encore, quand on suit la dissémination du choléra en France, on peut suivre la trace des linges non désinfectés. Dans l'histoire d'un grand nombre d'épidémies locales, on apprend que les blanchisseuses ont été atteintes les premières. On a expliqué ainsi la dissémination par les eaux. Il est très vraisemblable que plusieurs foyers ont été créés par cette voie. Il est à peu près certain que, dans les villes, les quartiers indem-

nes ont été ceux qui ne pouvaient subir le contact des déjections par l'intermédiaire des eaux; au contraire, notre canal de l'Ourcq avec sa batellerie a été l'un des plus puissants agents de transmission, au moins dans la dernière épidémie, et les quartiers les premiers atteints, une portion du faubourg Saint-Antoine, la rue Sainte-Marguerite, ont été ceux où la canalisation amène directement l'eau de l'Ourcq.

Dans des établissements hospitaliers où l'on fait des économies sur l'eau, où pour des usages culinaires ou pharmaceutiques a pu être employée une eau infecte et non filtrée, à la Charité et à Lariboisière, on a vu éclater des cas intérieurs avant qu'aucun cholérique de la ville eût été introduit dans l'hôpital. La même cause peut être incriminée pour la contamination si désastreuse de l'asile des vieillards de la rue de Breteuil.

Pour les autres foyers, toute affirmation catégorique est impossible, à cause du mélange des eaux de la Dhuys et de la Vanne à celles de l'Ourcq, par suite d'anastomoses qui sont le vice de notre système de canalisation, et qui permettent des remous et des reflux des unes dans les autres.

A propos de la transmission par les eaux, il ne faudrait pas croire ce qui a été dit, que le choléra puisse se transmettre en remontant les fleuves, le long du Rhône, par exemple, de Marseille à Avignon; aucun homme qui réfléchit ne peut admettre la marche ascendante des germes cholériques contre le courant.

Ce qui manque pour qu'on puisse affirmer la contagion, c'est la contagion directe. Mais si la rougeole, la variole, la scarlatine profitent particulièrement de ce mode de transmission, on comprend que, pour la fièvre typhoïde comme pour le choléra, le mal soit transmis, non par le corps lui-même, mais par ce qui sort du corps. Il faut songer aux végétaux qui croissent à fleur de terre et qu'on mange non cuits, à divers modes de contamination des boissons.

On a été naturellement amené à considérer le choléra comme une maladie contagieuse indirectement, à la manière de la fièvre typhoïde; il était donc naturel aussi de chercher l'agent con-

tage du choléra. La question pathogénique devait être abordée au point de vue parasitaire, et, de fait, les premières constatations d'agents dits infectieux datent de 1848. Ces premières n'ont pas de valeur, mais elles attestent l'esprit qui a, dès cette époque, dominé les chercheurs.

Virchow en 1848, Hallier en 1867 ont vu un grand nombre de fois des organismes parasitaires, mais dans des liquides où il existe constamment des microbes. C'est seulement avec les missions européennes envoyées à Alexandrie en 1883 que commencent les recherches régulières, systématiques, instituées par la mission française dont faisaient partie MM. Straus, Roux, Nocard et Thuillier, et par la mission allemande de R. Koch.

La grande réserve dont la mission française a fait preuve était amplement justifiée; au début, il est vrai, le télégraphe a trop parlé; mais, quand les membres de la mission ont parlé eux-mêmes, ils ont émis leurs doutes quand le doute était de saison.

Ils avaient cru entrevoir dans le sang un organisme, mais ils ajoutaient que celui-ci différait singulièrement des ferments connus, ne se colorant pas par les procédés ordinaires et ne se cultivant pas.

D'autre part, Koch a découvert un organisme en forme de virgule, qui ne rentre dans aucun des cinq groupes de microbes parasites ordinaires de l'intestin. Ces virgules lui sont apparues à la surface ou dans l'intérieur de l'intestin des cholériques, en telle abondance parfois qu'elles forment presque l'unique matière des garde-robes. Koch les a vues dans la purée cholérique, sur les cellules en desquamation, et entre elles, pénétrant dans l'intérieur des glandes intestinales et dans les parties superficielles du chorion muqueux; mais jamais il ne les a vues ailleurs, les ayant vainement cherchées dans les ganglions, les reins, la rate, le sang, la lymphe, et cependant il a affirmé déjà que ces virgules étaient les agents pathogènes. Le bacille-virgule est un bâtonnet court, mince, mobile, qui fixe les couleurs comme les autres organismes pathogènes. Il n'exige aucune

difficulté de préparation. Il est un peu incurvé, ses dimensions sont, en longueur de 1 μ 1/2 à 2 μ 1/2, en épaisseur de 0μ,6 à 0μ,7. Les microbes en virgules peuvent être associés deux par deux, trois par trois, en chaînettes; ils peuvent être incurvés en sens inverse ou dans le même sens, de sorte qu'ils apparaissent sous l'aspect d'un S, ou d'une portion de circonférence, ou sous l'apparence spiroïde (spirilles). Telle est l'affirmation de Koch, qui repose uniquement sur le fait empirique de la constatation à la surface de l'intestin d'un organisme qui ne s'y trouve pas d'ordinaire et qui est très abondant dans le choléra.

Il faudrait encore expliquer comment cet organisme donne la maladie. Koch dit que, en dehors de l'intestin, il peut continuer sa germination sur tout ce qui est humide, à la surface des aliments ou du sol, quand la température n'est pas trop basse et que l'atmosphère est humide. On se demande alors comment un territoire peut jamais en être débarrassé. Il suffit qu'un lac en contienne pour qu'il soit définitivement infecté, et Koch a vu dans l'Inde un lac dont les eaux contiennent des bacilles-virgules, avec lesquels il a pu faire des cultures; il s'opérerait donc incessamment des échanges d'agents infectieux entre la terre et l'homme.

Cette explication est simple; elle l'est trop même pour qu'on puisse l'admettre. Si les choses se passaient de la sorte, comment à Paris, comment en Allemagne, où l'on a multiplié à l'infini les cultures cholériques, tant de laboratoires n'ont-ils pas été infectés? comment la maladie ne s'y serait-elle pas développée?

Koch a cherché, pour différencier le bacille qu'il a trouvé chez les cholériques, certains caractères spéciaux : une action différente sur la gélatine, une configuration spéciale de la zone de liquéfaction qui serait révélatrice de la nature du bacille. Ce caractère n'entraîne pas complètement la conviction.

Il faut noter que le même organisme a été trouvé dans des cas de choléra sporadique par Finckler (de Bonn); peut-être était-il un peu plus gros que le bacille de Koch. Ainsi, dans deux maladies qui se ressemblent symptomatiquement à tel

point que les corps savants ne se prononcent sur la nature des accidents que d'après l'extension et la propagation, on trouve des microbes identiquement conformés.

Contre la réalité de la valeur pathogène des microbes-virgules, on a fait valoir que, n'existant que dans l'intestin, ils ne pourraient causer si rapidement de si graves désordres généraux. Mais il peut se faire que ces organismes fabriquent une substance toxique, qui, une fois absorbée, va impressionner toutes les cellules de l'économie.

D'autres observateurs, M. Emmerich à Vienne, M. Doyen ici, pensent d'ailleurs avoir trouvé des microbes pathogènes dans des viscères. M. Emmerich, qui dit les avoir vus, n'y a pas reconnu le bacille-virgule. M. Doyen, à défaut d'une constatation directe sur les coupes, invoque des cultures faites dans des bouillons stérilisés avec des fragments de foie et de reins où le microscope n'avait pas montré l'existence du microbe; ces cultures auraient reproduit le bacille-virgule.

Tout cela ne constitue que des présomptions. Je veux bien que le bacille-virgule soit un microbe spécial aux cholériques, et pourtant on l'aurait trouvé dans la salive de gens non cholériques. Mais quelles conclusions peut-on tirer de la constatation de ce microbe?

On le cultive, mais avec les cultures on ne réussit pas à reproduire la maladie. Ce qu'on n'a pu obtenir avec les déjections mêmes des cholériques, l'obtiendrait-on avec l'agent infectieux supposé du choléra, cultivé, isolé, et n'emportant avec lui aucun atome de l'organisme du malade? Dès 1865 et 1866, on a cherché à déterminer le choléra expérimental avec les sueurs, les vomissements, les déjections des cholériques. On a réussi à tuer les animaux, probablement en leur communiquant certaines septicémies, mais non à reproduire la maladie cholérique, et on croit y réussir en inoculant les arrière-petits-neveux des microbes issus des matières qui ne donnent pas le choléra!

On a pensé que l'échec de l'expérimentation résultait d'un mauvais procédé d'introduction des organismes pathogènes

dans l'intestin, parce qu'on n'écartait pas l'action protectrice du suc gastrique, dont l'acidité ferait obstacle au développement des microbes. Or, c'est à tort qu'on répète depuis 1832 que la purée cholérique est toujours neutre ou alcaline; je l'ai trouvée acide. L'acidité du liquide intestinal était faible, mais réelle au moment de la mort. Ce fait est en contradiction avec la prétendue protection qu'exercerait le suc gastrique.

D'ailleurs, si les animaux ne prennent jamais le choléra quand on leur introduit dans l'estomac des matières cholériques, comment se fait-il que la maladie s'introduise par la voie gastrique chez les hommes, qui ont aussi un suc gastrique acide? Ils ne l'ont plus, il est vrai, quand ils sont cholériques; mais, avant d'être devenus cholériques, ils l'avaient.

Lorsqu'on fait pénétrer directement les agents supposés cholérigènes dans le duodénum, en supprimant l'action de la bile par la ligature du cholédoque (Nicati et Rietsch), alors on détermine des accidents qui ressemblent à ceux du choléra; et, comme on trouve à l'autopsie des cholériques la vésicule biliaire distendue, comme on ne trouve pas de bile dans l'intestin, on explique par la suppression de la sécrétion biliaire le développement du choléra chez l'homme. Mais c'est parce que l'homme a le choléra qu'on trouve chez lui la suppression de l'excrétion biliaire.

De l'examen de toutes les opinions qui ont été émises et de toutes les expériences qui ont été faites, j'arrive à conclure que la preuve de la transmissibilité du choléra aux animaux n'est pas encore donnée; on a pu les faire mourir de péritonite quelquefois, de septicémie ou d'une intoxication, mais non du choléra.

VINGT-NEUVIÈME LEÇON

(27 juin 1885)

CHOLÉRA (suite).

Objections à la valeur pathogénique du bacille-virgule. — Introduction du microbe par la voie hypodermique : les inoculations de M. Ferran. — Recherches expérimentales relatives à la valeur pathogénique du bacille-virgule. — L'antisepsie intestinale n'empêche pas les accidents cholériques. — Recherche d'un poison dans les déjections des cholériques, dans leurs tissus et leurs sécrétions. — Les injections intra-veineuses d'urines de cholériques aux animaux reproduisent la plupart des symptômes du choléra.

Dans l'étude critique que j'ai faite de la pathogénie du choléra, j'ai examiné les prétentions du bacille de Koch. J'ai soulevé diverses objections capables de diminuer la confiance qu'on aurait pu avoir en sa valeur.

Le seul argument sérieux en faveur de l'opinion de Koch est la présence dans la deuxième portion de l'intestin des cholériques d'organismes spéciaux, qu'on ne trouve ni dans l'intestin des gens bien portants, ni dans celui des hommes atteints d'autres maladies, la présence de ces organismes dès le début des accidents cholériques en quantité souvent considérable et à l'exclusion quelquefois de tout autre microbe dans le tube digestif. En dehors de cette constatation empirique, qui ne constitue qu'une présomption, tous les autres arguments qu'on a invoqués sont illusoires.

La démonstration désirable était d'obtenir l'organisme suspect à l'état de pureté, et, par son introduction chez un être sain, de reproduire la maladie cholérique. On n'avait cru possible de tenter cette expérience que sur des animaux. Or, les animaux ne contractent pas cette maladie. Ils ont toujours été

réfractaires spontanément et expérimentalement à l'influence des déjections cholériques directement introduites dans leur corps. Fallait-il espérer qu'on leur communiquerait le choléra avec des cultures pures? La chose paraissait invraisemblable, et cependant on a essayé de la réaliser en torturant, pour ainsi dire, la nature.

On a cherché à se débarrasser de ce qui pouvait protéger l'animal contre l'action du germe cholérique, suc gastrique, bile, mouvements intestinaux. On a alcalinisé le suc gastrique, on a porté directement l'organisme supposé pathogène dans le duodénum, on a introduit dans le péritoine jusqu'à 5 grammes de teinture d'opium par kilogramme d'animal. Les résultats obtenus sont discordants. Quelquefois c'était la mort, le plus souvent la survie. Quand les animaux sont morts, c'était d'ordinaire de péritonite ou de septicémie; aucun fait probant n'a entraîné la conviction. MM. Nicati et Rietsch, Koch, Ferran, Van Ermengen, voilà les seuls convaincus. Les autres, même M. Cornil, qui a encore le sentiment que le bacille-virgule est bien le bacille du choléra, font des réserves formelles au sujet de la reproduction expérimentale du choléra.

Ces résultats, que je crois négatifs, ne prouvent du reste pas que le bacille de Koch ne soit pas pathogène. Ils prouvent seulement que les animaux, qui sont, comme on le savait, réfractaires à l'action de la matière cholérique, le sont aussi aux descendants cultivés des microbes qu'elle contient.

Mais en est-il de même pour l'homme? Lui qui contracte spontanément le choléra sans qu'on le torture, peut-il être malade à la façon des cholériques lorsque le bacille-virgule se développe en lui?

On ne peut répondre à cette question par une expérience sérieuse. Il existe comme faits expérimentaux ceux de Bochefontaine, qui a avalé sous forme de pilules des déjections cholériques : il a éprouvé des nausées et même des vomissements. Il s'est inoculé des liquides de culture dans le tissu cellulaire; il a obtenu quelques nodosités inflammatoires, mais non pas même l'apparence des accidents généraux du choléra.

La première expérience n'est pas absolument probante. Les

bacilles pouvaient être absents de la matière ingérée, ils pouvaient y être trop rares; le mode d'administration avait pu les neutraliser.

La deuxième méthode ne peut être invoquée, puisqu'on ne contracte pas le choléra par inoculation hypodermique. Tout ce que nous savons prouve que l'agent infectieux s'introduit par les voies digestives.

Ce procédé d'inoculation a été repris par M. Ferran; celui-ci obtient les phénomènes locaux éprouvés par Bochefontaine, une histosepsie locale arrivant rarement à la suppuration. Je ne sais ce que peuvent valoir ses inoculations comme moyen prophylactique [1].

Mais je vois déjà des objections à faire à ses pratiques.

En tout cas, les faits expérimentaux connus sur l'homme ne permettent ni d'accorder ni de refuser au bacille de Koch le rôle pathogénique qu'il réclame; mais, à défaut d'expériences, l'observation peut, par voie détournée, nous conduire à certaines conclusions.

1. Au moment où cette leçon a été faite, on ne possédait aucun renseignement précis pour juger la question Ferran. On pouvait dire seulement que le principe de la méthode, si principe il y avait, n'était pas prouvé en ce qui concerne le choléra. Chercher à créer une sorte d'immunité en changeant simplement la porte d'entrée d'un microbe est un principe connu avant M. Ferran. Les premiers, MM. Arloing, Cornevin et Thomas, dans leurs belles recherches sur le charbon symptomatique, en ont donné la démonstration. Mais ce qui est vrai pour un agent pathogène peut être faux pour un autre, et on doit, là comme ailleurs, se garder de toute généralisation hâtive. Malheureusement la valeur des résultats annoncés par M. Ferran se trouve singulièrement infirmée par le rapport de la mission française, composée de MM. Brouardel, Charrin et Albarran. Ce rapport nous apprend que M. Ferran n'a pas pu, ou tout au moins n'a pas voulu, faire la preuve de ce qu'il avait avancé et sur la morphologie du bacille-virgule, et sur les effets obtenus chez les animaux. Les phénomènes observés chez les personnes inoculées ne sont en rien semblables à ceux d'un choléra atténué, ainsi que l'avait prétendu le médecin espagnol; leur sang ne contient jamais de bacilles-virgules. De plus, M. Ferran se refuse à s'expliquer sur la composition et la préparation de son vaccin, ou, quand il donne une explication, il l'abandonne quelques jours après pour en choisir une nouvelle. Enfin les statistiques qu'il publie, quelque nombreuses qu'elles soient, sont loin d'être inattaquables. En somme, la preuve scientifique de la valeur de la méthode de M. Ferran n'est point faite. C'est là le verdict prononcé par la mission française, et il est juste de reconnaître que ce verdict n'a été infirmé en rien par les rapports ultérieurs des autres missions (belge, américaine, italienne, commission espagnole) envoyées à Valence pour étudier la même question.

Avant le jour où j'ai eu à traiter les cholériques de la dernière épidémie, j'avais longtemps réfléchi au parti que je prendrais si l'occurrence du choléra surgissait. J'avais vu les résultats absolument nuls du traitement physiologique, à l'exception des injections intra-veineuses. D'autre part, je connaissais la nullité de toutes les médications empiriques. L'opium, l'alcool, etc., ont donné les mêmes résultats statistiques. J'étais donc autorisé à faire une tentative de thérapeutique pathogénique, alors qu'une doctrine nouvelle permettait de concevoir l'espérance de défendre le malade contre l'agent parasitaire qu'on supposait menacer sa vie.

En acceptant donc provisoirement la théorie de Koch, l'indication paraissait formelle d'entrer dans la voie de l'antisepsie appliquée au choléra.

S'il s'était agi d'un agent infectieux répandu dans le sang ou les tissus, il eût fallu renoncer à toute antisepsie. Mais nous étions en présence d'une doctrine affirmant avec autorité des arguments capables de faire illusion. J'ai donc fait avec sincérité et loyauté l'application de la doctrine de Koch à la thérapeutique du choléra. Elle pouvait se résumer en ceci : le choléra est produit par un poison que fabriquent des organismes résidant dans la cavité intestinale; c'est une infection d'une surface accessible. Nous savions faire l'antisepsie des autres microbes du tube digestif. Donc, si Koch avait raison, il était nécessaire d'introduire dans le tube digestif une substance capable d'y arrêter toute vie des microbes, une substance non absorbable, par conséquent insoluble. J'étais amené à faire dans le choléra ce que je faisais dans la fièvre typhoïde. J'employai l'iodoforme à un tel état de division que la dose employée représentait une surface de 60 mètres carrés; j'en ai donné 1 gramme par jour, associé à 5 grammes de naphtaline, substance à peine soluble.

J'ai eu une mortalité de 66 p. 100, c'est-à-dire égale à celle des autres hôpitaux. C'est là un résultat peu enviable, mais qui porte avec lui ses enseignements. Car quelle objection peut-on faire à la justessse de l'énonciation suivante? « Si l'organisme pathogène n'existe en aucun autre point de l'organisme et si

l'on a réussi à l'annihiler dans l'intestin, les accidents cholériques ne doivent pas pouvoir se produire. »

On peut répondre d'abord que le microbe de Koch ne se laisse influencer ni par l'iodoforme, ni par la naphtaline. Cette résistance serait surprenante de la part d'un organisme plus vulnérable que la plupart des microbes connus, puisque la chaleur et la dessiccation le tuent. D'ailleurs, j'invoque une expérience de M. Chantemesse qui a entravé la pullulation des bacilles en introduisant dans la matière qui devait servir de bouillon de culture une quantité minime de la préparation administrée aux malades.

On peut encore m'objecter qu'il était trop tard quand la thérapeutique était instituée, le poison morbide étant déjà fabriqué et absorbé.

Je réponds par des faits.

Un certain nombre des malades soumis au traitement antiseptique ont guéri. J'ai continué à leur faire prendre l'iodoforme et la naphtaline : parmi eux, il en est plusieurs qui ont été pris de récidive. Or, ceux-là avaient cessé d'être intoxiqués par le poison primitivement absorbé. Il fallait donc qu'il se fût produit chez eux une germination nouvelle d'agents infectieux demeurés en quelque point de l'organisme, mais non dans le tube digestif, maintenu aseptique. J'en conclus que ce n'est pas dans l'intestin que se fait la germination de l'agent pathogène du choléra.

Pendant que je soignais des cholériques, je soignais aussi des typhiques dans d'autres salles. Les typhiques soumis rigoureusement à l'iodoforme et à la naphtaline avaient un intestin aseptique, et pourtant deux d'entre eux ont été pris du choléra au cours de leur fièvre typhoïde, et leurs évacuations diarrhéiques étaient des matières noires ayant exclusivement l'odeur de la naphtaline.

Voilà deux ordres de faits qui prouvent que le choléra ne peut être une infection de surface ayant son siège exclusif dans la cavité intestinale. Le tube digestif est vraisemblablement la porte d'entrée de l'agent infectieux, probablement par l'estomac

plutôt que par l'intestin, mais ce n'est pas dans le tube digestif que doit se faire la multiplication de cet agent.

Si la doctrine de Koch est minée, elle ne l'est d'ailleurs que dans une de ses affirmations. Je ne dis pas que le bacille n'est pas l'agent pathogène, mais je pense que, s'il l'est, il doit exister ailleurs que là où Koch l'a vu. D'autres observateurs ont cru avoir réussi à le colorer et à le voir dans les organes, ils en ont obtenu des cultures avec des fragments de viscères.

Que l'agent infectieux du choléra soit celui de Koch ou tout autre, il doit en exister un, et on ne serait pas en droit de le nier parce qu'on ne l'a pas vu. Le microbe de la rage, qu'on cultive chez les animaux, qu'on atténue ou qu'on exalte, n'a pas été vu encore. Nous pouvons donc passer outre, malgré l'absence de démonstration directe concernant sa nature, et admettre, au point de vue de la prophylaxie et de la thérapeutique, que le choléra est une maladie infectieuse.

Mais, en acceptant qu'il doit y avoir un agent figuré pathogène du choléra, demandons-nous si cet organisme ne fabrique pas quelque chose et s'il ne tue pas en déterminant une intoxication. Cette idée, que j'ai formulée d'une façon générale en 1879 à propos des maladies infectieuses, a été reprise par Klebs et par Koch pour le choléra. Il faudrait démontrer qu'il existe dans le corps des cholériques ou dans les matières excrétées par eux une substance toxique particulière, capable de reproduire chez d'autres êtres des accidents semblables à ceux du choléra.

M. Gabriel Pouchet a signalé l'existence d'un alcaloïde dans les déjections des cholériques; M. Hayem en a signalé un aussi. Il eût été bon d'ajouter s'il s'agit d'alcaloïdes spéciaux autres que ceux qui se trouvent normalement chez tous les malades et chez tous les hommes sains dans les matières fécales.

Même avant ces observateurs, le 20 septembre 1884, chez un chiffonnier cholérique, appartenant à ce petit groupe d'individus qui formèrent l'épidémie locale de Saint-Ouen, prémonitoire de la véritable épidémie parisienne, j'avais constaté dans l'extrait de 575 centimètres cubes de matières intestinales une quantité notable de substance alcaloïdique, quan-

tité qui dépassait sensiblement la proportion des alcaloïdes ordinairement contenus dans les matières fécales. Par l'un des caractères chimiques, cette substance alcaloïdique différait des autres alcaloïdes intestinaux. Si, comme eux, elle précipitait par le réactif iodo-ioduré, par l'iodure de mercure et de potassium, par le phospho-molybdate de soude, par le tungstate de soude, elle ne présentait pas la réaction avec le tannin. J'ai retrouvé dans l'épidémie de novembre 1884 cet alcaloïde avec le même caractère. Je l'ai vu aussi cristalliser en longues aiguilles extrêmement fines, mais je n'ai pu expérimenter ses caractères physiologiques, faute d'en avoir pu obtenir une suffisante quantité. C'est pourquoi j'avais cru devoir laisser dormir le procès-verbal de ces constatations parmi mes notes de laboratoire.

Une autre question doit être soulevée à propos de cet alcaloïde. A supposer que ce soit une substance spéciale aux cholériques, n'avait-elle pas été fabriquée en dehors de l'action des organismes parasitaires? Je sais que chez les cholériques la matière s'élabore autrement que chez d'autres hommes sains ou malades. Je dis cela à propos d'une particularité relative à la naphtaline. Tous mes malades y ont été soumis. Quelques-uns lui ont fait subir des métamorphoses normales. D'autres lui ont fait subir des métamorphoses inusitées, que j'ai vues aussi dans l'atrophie jaune aiguë du foie et dans deux cas de fièvre typhoïde. Chez ces derniers malades, les urines, au lieu de garder la teinte brun noirâtre un peu sale qu'elles ont chez les gens qui sont soumis à la naphtaline, ont pris spontanément, au moment de l'émission, une coloration violette intense comme celle d'une solution de permanganate de potasse. Ce n'est pas cette teinte rose qu'on obtient ordinairement par l'acide acétique dans les urines des malades qui ingèrent de la naphtaline. La matière violette des urines cholériques est soluble dans l'éther, tandis que celle qui apparaît après addition d'acide acétique dans l'urine des autres malades soumis à la naphtaline ne se dissout pas dans l'éther. Ce fait anomal découle vraisemblablement de certaines altérations du foie.

D'autres matières que la naphtaline pourraient donc être aussi irrégulièrement transformées, et certaines substances anomales qu'on trouve aux émonctoires ou dans le tube digestif des cholériques peuvent avoir pris naissance dans le foie ou dans l'organisme sans l'intervention des microbes. Il y a d'ailleurs, chez les cholériques, des substances toxiques spéciales, qui tuent d'une façon autre que les poisons normaux de l'organisme. Il y a un poison cholérique attesté par la toxicité spéciale de l'urine des cholériques.

Les injections expérimentales de l'urine des cholériques donnent rarement aux animaux les symptômes de l'intoxication par l'urine normale.

Le myosis fait défaut, en général. Au lieu d'apparaître dès le dixième centimètre cube, il est tardif ou manque. Mais très rapidement on observe un signe que ne produisent pas les injections de toute autre urine : la *cyanose*, évidente à la face interne de l'oreille du lapin, — puis des *crampes musculaires* qui ne ressemblent en rien aux convulsions déterminées par d'autres urines; il s'agit de secousses qui arrivent longtemps après le début de l'injection, et se continuent une demi-heure après la cessation de celle-ci. Elles consistent en un allongement lent et prolongé des membres postérieurs, suivi de 4 ou 5 secousses; au bout d'une minute et demie, nouvel allongement rigide, nouvelles secousses; huit, dix, quinze contractions semblables peuvent se produire; puis tout rentre dans l'ordre.

La réfrigération est plus accusée après l'injection d'urines cholériques qu'avec l'urine normale. L'albuminurie apparaît dès le début et intense, tandis qu'elle est rare et tardive avec l'urine normale.

Après l'injection d'urine normale, l'animal revient à la santé. Après l'injection d'urine cholérique, il est pris d'une *diarrhée en purée* blanchâtre ou rougeâtre, sans trace de bile. L'*albuminurie* va en augmentant; puis, après un jour ou un jour et demi, l'*anurie* se déclare, le *réfrigération* continue et s'accentue, les animaux meurent avec 33° ou 34° de température rectale.

A l'ouverture des cadavres, on trouve l'intestin congestionné et rempli d'une purée diarrhéique constituée surtout par la desquamation intestinale, ressemblant, à s'y méprendre, à la diarrhée cholérique, sauf qu'on n'y trouve pas de bacilles.

Ou bien l'urine injectée était infectieuse, ou bien il s'agit d'une intoxication qui est semblable à celle que détermine l'agent infectieux du choléra, quand il a produit la matière toxique.

TRENTIÈME LEÇON

CHOLÉRA (fin).

Il existe un poison particulier dans les urines des cholériques. — Les accidents que présentent les animaux auxquels on les injecte ne peuvent s'expliquer par une infection. — Effets que produisent sur les animaux les substances solubles et les substances insolubles dans l'alcool que contient l'urine cholérique. — Le poison qui cause les symptômes cholériformes chez les animaux est soluble dans l'alcool et organique. — La seconde période du choléra est le résultat d'une autre intoxication, par les poisons normaux dont le rein ne débarrasse plus l'organisme : c'est de l'urémie. — Myosis des cholériques anuriques. — Cette urémie terminale du choléra diffère de l'urémie ordinaire, parce que plusieurs des sources des poisons urémiques sont supprimées.

L'histoire de la marche du choléra nous oblige à le considérer comme une maladie infectieuse. Mais sur la question de la réalité de l'agent pathogène de Koch, il reste des doutes.

Tout en admettant, par analogie, qu'il y a un agent infectieux propre au choléra, nous devons nous demander si le microbe fait tout le mal, ou si, parmi les symptômes de la maladie, il n'y a pas place pour des accidents d'intoxication dus à un poison fabriqué par l'organisme lui-même ou par le microbe.

Ce poison, je crois qu'il existe réellement, et l'étude de la toxicité des urines des cholériques m'a conduit à penser qu'il s'élimine par les urines. La toxicité des urines cholériques présente des caractères particuliers. Outre les propriétés qui leur sont communes avec les urines normales (la contraction pupillaire, l'affaiblissement musculaire, certains troubles respiratoires, l'hypothermie, la diurèse), les urines cholériques déterminent chez les animaux auxquels on les injecte par voie intra-veineuse : une cyanose très accentuée de la face interne de l'oreille, — une hypothermie beaucoup plus considérable et

persistante jusqu'à la mort, — des crampes que je n'ai jamais observées avec les injections d'autres urines et qui sont bien différentes de l'opisthotonos et des convulsions, crampes qui consistent en une extension longue et lente des membres qui se répète à courts intervalles pendant une demi-heure, — des évacuations diarrhéiques qui peuvent survenir avec certaines urines normales ou pathologiques comme avec l'eau distillée, mais alors seulement avec des doses énormes d'urine, tandis qu'une minime quantité d'urine cholérique détermine une diarrhée blanchâtre, jaunâtre, grisâtre ou rougeâtre, dont la couleur est due à la desquamation épithéliale de l'intestin grêle et à la rétention de la bile dans la vésicule biliaire.

L'albuminurie, rare et insignifiante avec les urines normales, est ici constante, toujours notable ou intense, persistante pendant toute la durée de cette maladie expérimentale. A cette albuminurie peut succéder à la fin une anurie complète. Enfin la mort arrive, non pas pendant l'injection, mais après un intervalle de douze heures à quatre jours, tandis que, chez les animaux qui succombent par injection d'autres urines normales ou pathologiques, la mort se produit toujours pendant l'injection. Avec les urines cholériques, presque tous les animaux meurent; chez ceux qui survivent, on peut suivre l'évolution de la maladie; le thermomètre indique le retour graduel de la calorification, l'appétit fait défaut quelque temps, l'albuminurie diminue, et la guérison n'est effectuée qu'après six jours environ.

Comment doit-on considérer ces accidents? Sommes-nous en présence d'une infection ou d'une intoxication expérimentale? J'ai répondu à quelques-unes des suppositions qui peuvent être faites.

Pour expliquer une infection, il faudrait que l'agent infectieux fût dans les urines de l'homme malade; qu'il se fît par ses reins des décharges bactériennes. Or, on ne trouve pas de microbes dans les urines des cholériques, ni à l'examen direct ni après coloration. Il est vrai que, dans plusieurs maladies évidemment virulentes, on ne voit pas de microbes (comme dans la rage), ou qu'on n'arrive à les démontrer que par des procédés

perfectionnés de coloration (comme dans le tubercule ou la lèpre). Ainsi il y a des microbes qui demeurent invisibles pour nous; l'agent du choléra est peut-être de ceux qui requièrent, pour être découverts, un procédé technique spécial.

On aurait pu essayer de faire des cultures avec les urines des cholériques; je ne l'ai pas tenté, car je n'avais en ma possession que des urines de femmes, et qu'on est toujours exposé à rencontrer dans leurs urines quelques-uns de ces agents infectieux qui pullulent facilement sur les parties génitales externes de la femme dans des conditions si favorables de température et d'humidité.

Mais nous n'avons pas besoin de ces moyens pour trancher la question. Si la maladie que nous avons communiquée aux animaux par injections intra-veineuses d'urines cholériques reconnaissait un processus infectieux, nous aurions dû constater une phase d'incubation qui a fait totalement défaut. Nous avons vu tous les accidents apparaître aussitôt après l'introduction d'urine et se dérouler sans interruption. C'est un argument décisif que cette absence totale d'incubation.

En outre, si la maladie que nous avons déterminée était d'ordre infectieux, peu importerait la quantité d'urine injectée: les agents infectieux, par leur multiplication, détermineraient toujours les mêmes accidents, quelle que fût la dose d'urine cholérique introduite dans l'organisme. Or, il n'en a pas été ainsi; nous avons toujours observé une proportionnalité exacte entre la quantité d'urine injectée et la gravité de la maladie.

Deux animaux ont survécu, n'ayant reçu que 12 centimètres cubes.

Ceux qui sont morts ont toujours reçu plus de 17 centimètres cubes, et jusqu'à 90 centimètres cubes.

Pour les deux raisons précédentes, je conclus à la nature toxique de la maladie expérimentale consécutive aux injections d'urine de cholériques.

J'ai fait évaporer à siccité des urines cholériques et obtenu par les mêmes procédés que j'emploie pour les urines normales,

deux extraits, l'un contenant les substances solubles dans l'alcool, l'autre les substances insolubles dans l'alcool.

J'ai intoxiqué des animaux avec ces deux extraits, mais les accidents observés n'ont pas été les mêmes dans les deux cas.

Après l'injection de l'extrait alcoolique d'urine normale, on constate la salivation, le coma et la mort, si la dose est suffisante; sinon, l'animal revient à la santé en moins d'une demi-heure.

Avec l'extrait alcoolique d'urine de cholériques, on obtient rarement la salivation, quelquefois la somnolence, mais les animaux restent malades; ils ont de l'albuminurie, de la diarrhée et meurent dans un délai de deux jours. Ces derniers accidents, albuminurie, diarrhée incolore, et mort en l'espace de deux jours, sont les mêmes qu'avec l'injection de l'urine cholérique en totalité. Mais je n'ai pas obtenu la cyanose et les crampes avec l'extrait alcoolique seul.

Avec l'extrait aqueux des urines cholériques contenant les matières insolubles dans l'alcool, j'ai vu, comme avec les urines normales, le myosis et, à dose suffisante, des convulsions, mais nullement semblables aux spasmes que déterminent les urines totales des cholériques. Enfin, la mort ne s'est montrée avec l'extrait aqueux d'urine cholérique qu'à des doses plus considérables qu'avec l'urine cholérique en totalité. Quand la mort s'est produite, elle a toujours été immédiate, jamais tardive. Jamais je n'ai constaté ni albuminurie, ni diarrhée, et tous les animaux qui ont survécu sont revenus à la santé après cette courte maladie toxique d'une demi-heure.

Il existe donc dans l'urine des cholériques quelque chose que l'alcool emporte, qui est différent des substances vulgaires de l'urine, quelque chose qui peut être séparé des autres parties; en un mot, un poison morbide spécial.

Parmi les accidents toxiques causés par l'extrait alcoolique d'urine cholérique, nous voyons manquer les crampes. Les attribuons-nous indûment au poison cholérique?

A côté des choses spéciales propres à l'empoisonnement

cholérique, les crampes pourraient-elles être causées par la matière qui rend les urines convulsivantes, la potasse?

Mais l'urine cholérique produit des crampes à 17 centimètres cubes par kilogramme d'animal. J'ai fait évaporer 400 centimètres cubes d'urine cholérique, l'extrait a été incinéré, et le résidu lavé à l'eau distillée, qui emporte toute la potasse. Or, le liquide aqueux obtenu a pu être injecté peu à peu en totalité sans produire le moindre phénomène d'intoxication ni la moindre convulsion.

Ainsi, il y a dans les urines cholériques un poison qui est une matière soluble et organique, et que j'appelle le poison cholérique.

Ce poison, je ne puis le dénommer ni le définir chimiquement; je ne le connais que par ses propriétés physiologiques; je ne sais s'il est fabriqué par l'organisme malade élaborant vicieusement la matière ou par des microbes, si c'est le produit de l'homme malade ou des parasites végétaux qui ont rendu l'homme malade.

J'ai cultivé dans mon laboratoire le bacille-virgule de Koch. J'ai pu avoir à ma disposition une assez grande quantité de liquide de culture pure, et j'ai cherché alors à résoudre les deux questions suivantes : 1° Le bacille-virgule détermine-t-il dans les liquides de culture la formation d'une substance toxique? — 2° Le bacille-virgule jouit-il réellement d'une propriété pathogène spéciale, c'est-à-dire, son inoculation provoque-t-elle chez les animaux l'apparition du choléra?

Pour répondre à la première question, j'ai institué plusieurs expériences. — J'ai inoculé par voie sous-cutanée à des cobayes pesant en moyenne 550 grammes 3, 8 et jusqu'à 35 centimètres cubes de culture non atténuée de bacilles-virgules. Ces animaux n'ont éprouvé aucun phénomène morbide. J'ai en second lieu déposé sous la peau d'un autre cobaye du poids de 575 grammes 20 centimètres cubes de culture de bacilles-virgules chauffée à 63°; ni au moment de l'inoculation, ni après, l'animal n'a paru sensiblement malade. — Poursuivant la solution de cette première question que je m'étais posée et désirant procéder

par voie intra-veineuse, j'ai expérimenté sur le lapin. J'ai injecté dans les veines de l'oreille d'un lapin pesant 1800 grammes 79 centimètres cubes de culture non bouillie et non filtrée de bacilles-virgules, soit 43 centimètres cubes par kilogramme. Au moment de l'expérience, l'animal, pour tout phénomène, a présenté de l'accélération de la respiration, surtout à la fin de l'injection. Il est mort vingt-quatre heures après. L'autopsie a révélé de la congestion pulmonaire, une diarrhée de peu d'abondance, une albuminurie assez intense, l'absence de bacilles-virgules dans les selles, la présence de quelques-uns de ces bacilles dans les reins, où le sang, qui les avait reçus, les avait apportés. En somme, les constatations, et surtout la durée du temps écoulé entre le moment de l'injection et celui de la mort, rappellent l'infection et non l'intoxication. — Enfin, un second lapin, du poids de 1990 grammes, a reçu dans les veines de l'oreille, en cinq minutes, 92 centimètres cubes de culture bouillie et filtrée de bacilles-virgules, soit 46^{cc} par kilogramme. La température a baissé de 8 dixièmes au moment de l'expérience, mais l'animal n'a présenté aucun autre signe morbide, et il a ultérieurement continué à se porter parfaitement. Ces expériences, que je résume brièvement, me dispensent de longs commentaires; elles légitiment pleinement cette réponse négative à la première question que je m'étais posée : les cultures de bacilles-virgules ne contiennent pas de substance toxique.

Pour résoudre la deuxième question, pour savoir si le bacille-virgule est capable de faire apparaître le choléra chez les animaux, j'ai, comme Koch, expérimenté sur des cobayes. Comme Koch, j'ai déposé dans l'estomac de mes cobayes 11 centimètres cubes de culture de bacilles-virgules, après avoir au préalable, suivant le procédé de l'auteur allemand, alcalinisé l'estomac à l'aide de 5 centimètres cubes de bicarbonate de soude en solution à 5 p. 100 et immobilisé l'intestin par l'injection intra-péritonéale de 3 centimètres cubes de teinture d'opium. Je dois reconnaître que les résultats que j'ai obtenus sont ceux que Koch avait obtenus lui-même. Mes cobayes sont morts rapidement. A l'autopsie, j'ai constaté que l'estomac

était le plus souvent dilaté, qu'une diarrhée plus ou moins abondante remplissait l'intestin grêle, que dans cette diarrhée on pouvait retrouver en abondance variable des bacilles-virgules. Mais j'ai institué aussi d'autres expériences. J'ai, chez d'autres cobayes, alcalinisé l'estomac et immobilisé l'intestin en suivant exactement le procédé de Koch, comme j'avais fait pour mes cobayes dans les expériences que je viens de rappeler. Chez ces cobayes ainsi préparés, au lieu de déposer 11 centimètres de culture de bacilles-virgules dans l'estomac, j'ai déposé chez les uns 11 centimètres cubes de vieille culture charbonneuse et chez les autres 11 centimètres cubes de bouillon aigri à l'air ou de vieille culture de pyocyanine. Eh bien! les animaux sont morts rapidement avec une fréquence presque égale à celle des cobayes qui avaient reçu des bacilles-virgules, en présentant à peu près les mêmes phénomènes, sauf que peut-être la diarrhée était moins abondante.

Ces derniers résultats ébranlent singulièrement la valeur des expériences de la première série. Et, sans nier toute propriété pathogène au bacille-virgule, on est, il me semble, en droit de dire que la démonstration rigoureuse de cette propriété pathogène n'est point encore faite.

Si donc, à cause de son analogie avec les autres maladies infectieuses, d'après l'histoire de ses grandes migrations et de ses foyers localisés, je suis conduit à admettre que le choléra est causé par une infection, j'ai aussi le droit de dire qu'à côté de l'infection il existe, dans la pathogénie du choléra, une intoxication secondaire et conséquente à l'infection. Je pense que les symptômes considérés comme caractéristiques du choléra, ceux qui permettent d'en faire le diagnostic, sont le résultat de cette intoxication. C'est à elle qu'il convient d'attribuer la cyanose, la réfrigération, les troubles respiratoires, le hoquet, la diarrhée spéciale, la desquamation intestinale, les crampes, la déshydratation des tissus, l'albuminurie, l'anurie. Tels sont les symptômes de l'intoxication cholérique : j'y ajoute la conservation du sentiment et l'absence de contraction pupillaire.

Mais bientôt survient une nouvelle intoxication, qui s'associe à la première ou alterne avec elle ; elle se traduit cliniquement par la torpeur intellectuelle, la diminution du sentiment, la somnolence, le coma. Le rythme respiratoire change, c'est le rythme de l'urémie, celui de Cheyne et Stokes. La température est modifiée, tantôt elle se relève, tantôt elle reste abaissée. En même temps, les pupilles se contractent et deviennent punctiformes.

N'est-ce pas là un ensemble symptomatique bien différent de la période initiale, relevant d'une intoxication autre? On l'observe constamment au moment où apparaissent l'anurie et le myosis; et tous ces symptômes se retrouvent dans le tableau clinique de l'urémie.

Dans les auteurs, je n'ai trouvé aucune indication relative à ce fait; je l'ai ignoré jusqu'au jour où m'est apparue avec évidence cette coïncidence entre la suppression de la sécrétion urinaire et l'apparition de ces symptômes, dont je connaissais l'existence dans l'urémie.

Cette urémie de la période secondaire du choléra n'est pas l'intoxication urémique ordinaire par des poisons issus de quatre sources; il n'y a pas lieu d'incriminer ici l'alimentation, ni les putréfactions intestinales, ni la résorption biliaire, puisqu'il n'existe pas d'ictère à ce moment et que l'absorption ne peut être opérée par l'intestin. Le poison vient ici de la désassimilation.

Cette période urémique est ce qu'on a désigné si longtemps sous le nom de période de réaction, la température extérieure étant moins basse, c'est-à-dire l'équilibre s'établissant entre les températures rectale et périphérique. Singulière réaction, où apparaît la torpeur au lieu des spasmes, où l'on ne peut noter que l'indifférence de tout le système nerveux! Ce n'est qu'en violentant la signification des mots qu'on a pu baptiser ainsi cette période.

On l'a appelée aussi phase typhoïde, période de réaction typhoïde, dénomination moins critiquable assurément; il y a, dans l'état où sont alors les malades, quelque chose qui rappelle l'état du typhique. Mais les conditions pathogéniques ne sont pas absolument identiques. Chez les cholériques dont l'in-

testin est soumis à l'antisepsie, il n'y a pas de putréfaction intestinale ; il n'existe chez eux que l'intoxication par désassimilation.

On a dit aussi que cette phase du choléra était une période urémique. On n'avait pas attendu cette démonstration de la contraction pupillaire pour soupçonner l'urémie, on avait fait l'analyse du sang et des tissus, on y avait trouvé les matières extractives et l'urée accumulées en quantité considérable ($1^{gr},20$, $1^{gr},30$ d'urée par kilogramme de tissu musculaire). Cette période, on peut la prévoir quand l'anurie s'établit ; après la contraction pupillaire on peut l'affirmer. Chez tous les cholériques atteints d'anurie, le myosis existe, je l'ai toujours constaté, c'est là un fait clinique qui me paraît avoir son importance.

Si l'on ne voit pas figurer dans l'urémie consécutive au choléra tous les symptômes que nous sommes habitués à constater dans l'intoxication urémique ordinaire, c'est que plusieurs des sources des poisons urémiques se trouvent supprimées.

La désassimilation peut donner le poison narcotique comme le poison convulsif. Lorsque la potasse est livrée en excès au sang, elle provoque l'urémie convulsive ; mais, si l'urémie convulsive ne s'observe pas en général dans la phase urémique du choléra, on peut comprendre pourquoi. La déshydratation rapide et précoce a entraîné avec l'eau toute la potasse des plasmas et une partie de celle des éléments anatomiques ; aussi, quand arrive la période de destruction si excessive de la matière, ce sont moins la potasse et les matières minérales qui sont surabondantes dans le sang que les matières organiques et extractives. Chez un cholérique dont j'ai parlé précédemment il y avait si peu de potasse que l'extrait de 400 grammes de son urine n'a pas provoqué la convulsion chez un animal.

En résumé, le choléra nous fournit l'exemple d'une double auto-intoxication : par un produit anomal, c'est l'intoxication cholérique proprement dite ; par des produits normaux, c'est une variété d'intoxication urémique.

L'étude du choléra corrobore en outre cette notion qu'il peut exister dans quelques maladies des matières anomales, et que les poisons morbides ne sont pas un rêve.

TRENTE ET UNIÈME LEÇON

(2 juillet 1885)

THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE DES AUTO-INTOXICATIONS.

Les indications sont d'empêcher les poisons de se former; — de s'opposer à ce qu'ils pénètrent dans l'organisme; — s'ils ont été absorbés, de chercher à les détruire ou à activer les fonctions du foie, qui est un destructeur physiologique des poisons; — enfin de favoriser l'élimination des poisons par la peau, les poumons, l'intestin, le rein.
Sudorifiques, purgatifs, diurétiques, saignée, inhalations d'air comprimé et d'oxygène; — injections intra-veineuses de médicaments antiseptiques.

Est-il possible de faire découler quelques applications thérapeutiques des notions que nous avons acquises sur la pathogénie des auto-intoxications?

La première indication à remplir serait d'empêcher le poison de se former.

Une fois qu'il est formé, on devrait s'opposer à ce qu'il pénètrât dans l'organisme, en le soustrayant à l'absorption. Cela est réalisable dans quelques cas; outre que dans l'intestin certaines substances toxiques sont naturellement précipitées, d'autres peuvent être fixées par le charbon qui les retient physiquement.

Si le poison a été absorbé, il faut s'efforcer de le détruire. Nous avons appris que le foie a le pouvoir d'arrêter les poisons; il les soustrait à l'intestin, les élimine ou les détruit. On pourrait peut-être activer sa fonction par certains actes thérapeutiques.

Enfin, il faut que le poison, s'il a échappé à la vigilance du foie, soit éliminé par la peau, les poumons, l'intestin et les reins.

Si toutes ces tentatives ont échoué, il convient de recourir à certains antidotes dont l'action peut contrarier les effets physiologiques des poisons qui menacent l'organisme. Nous avons un exemple frappant des propriétés antagonistes des poisons dans l'atropine et la pilocarpine. Ce côté de la question est à peine ébauché. Nous avons indiqué pourtant, au point de vue pathogénique, l'existence des poisons qui s'associent ou se combattent ; dans l'intoxication par les matériaux de l'urine, j'ai signalé l'action des substances narcotiques qui empêche celle des poisons convulsivants. La connaissance de ces faits prouve tout au moins qu'il ne faut pas abandonner la partie.

En tout cas, ce qu'il ne faut jamais négliger de faire dans les auto-intoxications, c'est de soutenir les forces du malade, pour qu'il ait le temps d'éliminer le poison. Pour le sauver, il suffit quelquefois de le faire vivre quelques minutes de plus ; on ne peut lui fournir la force radicale, mais ce qu'il lui faut, c'est la force agissante ; il y a indication à administrer, non pas les toniques, mais les stimulants, qui peuvent réveiller quelque reste de forces latentes.

La thérapeutique est effectuée en quelque sorte par la nature, ou une portion de cette thérapeutique est faite par nos organes; dans l'urémie, une des sources de l'intoxication est déjà amoindrie, la désassimilation étant entravée par la maladie même chez les urémiques et les autres malades qui subissent l'auto-intoxication. L'intoxication par les poisons d'origine alimentaire peut être diminuée. Si réellement la potasse tue, la diminution des ingesta solides diminue l'intoxication; or, ces malades boivent encore, mais ne mangent plus. Il ne faut pas leur donner de bouillon, infusion qui contient la matière minérale de la viande.

Les poisons des sécrétions se trouvent combattus naturellement et physiologiquement. L'organisme lui-même accomplit des actes prophylactiques. La bile qui n'est pas éliminée par l'intestin se précipite. Des poisons qu'elle contient, l'un, éminemment toxique, la matière colorante, se précipite au contact du chyme acide; — l'autre, les sels biliaires, sont transformés

et amenés à l'état de dyslysine. Voilà comment l'homme vit, grâce à une thérapeutique que l'organisme exerce incessamment sur lui-même.

Les substances que les putréfactions engendrent dans l'intestin, et qui ne sont ni précipitées ni éliminées, vont passer dans le sang; mais un effort naturel pour les arrêter est fait par le foie, qui les empêche en partie de pénétrer dans la circulation générale. A ce point de vue, une grande différence existe entre l'intoxication par la voie digestive et celle qui se fait par les voies intra-veineuse ou sous-cutanée. Je connais un malade qui prend chaque jour 20 grammes de laudanum sans inconvénient. Est-ce parce qu'il élimine bien ce poison par ses urines? Alors celles-ci devraient être toxiques. Or, elles ne le sont pas; elles ne tuent qu'à 64 centimètres cubes par kilogramme. J'en pourrais conclure que les poisons de l'opium ont été détruits, mais je suis obligé de ne formuler cette conclusion qu'avec les plus expresses réserves, car le lapin se montre réfractaire à l'intoxication par l'opium presque autant qu'à l'empoisonnement par la belladone.

A mon sens, si ce malade n'a pas été intoxiqué, c'est que j'ai introduit le poison par l'intestin. Je rappelle les faits de Schiff relatifs au rôle protecteur du foie, faits que MM. Charrin et Roger viennent de vérifier récemment dans mon laboratoire.

Mais le véritable agent de protection de l'organisme, c'est encore le rein.

Si je viens de retracer une fois de plus ces actes physiologiques multiples de neutralisation et d'expulsion des poisons, c'est afin de mieux faire comprendre comment la thérapeutique peut compléter l'œuvre de salut entreprise par l'organisme.

Pour ce qui concerne le tube digestif, j'ai montré que nous pouvons expulser le contenu de l'intestin, précipiter avec le charbon et fixer certains poisons, — supprimer même toute formation de substance toxique en instituant l'antisepsie intestinale.

J'ai parlé de la saignée, qui peut soustraire d'un coup, en

enlevant 32 grammes de sang, plus de substance toxique, dit-on, que 100 litres de sueur.

J'ai esquissé les compensations physiologiques que l'on peut obtenir contre l'action des poisons à l'aide du chloroforme, du chloral, du bromure (*de sodium*), des stimulants diffusibles, de l'alcool, des injections d'éther.

Dans la plupart des maladies, le poison morbide est un poison naturel, et les accidents ataxiques ou adynamiques des maladies pyrétiques sont la conséquence de l'oligurie fébrile; ce sont des auto-intoxications résultant d'une désassimilation plus intense, d'une destruction cellulaire plus rapide, qui met en liberté des matières azotées mal oxydées et un excès de potasse. On doit, en favorisant l'émonction rénale, hâter l'élimination de cet excès de poison mis en circulation.

Dans des cas incontestablement plus rares, mais dont le nombre s'accroîtra peut-être quand on aura mieux pénétré dans l'intimité des processus pathogéniques, dans les cas où il se forme réellement un poison morbide par perversion de la nutrition, on devra chercher à empêcher la formation de ce poison.

Si ce poison est formé dans les tissus, sera-ce impossible? Nous n'avons pas d'action sur les poisons qui ont imprégné l'organisme, a-t-on dit jusqu'ici. Mais, d'abord, sans parler des poisons d'origine interstitielle, il y a ceux qui peuvent être fabriqués sur des surfaces accessibles. Dans quelques cas déjà, nous savons faire la curation rapide des suppurations dans des plaies anfractueuses, dans les cloaques, dans la plèvre suppurante. Nous savons favoriser l'élimination du poison et empêcher la continuation de l'intoxication par les drainages, les lavages, l'attitude donnée aux malades. On entraîne mécaniquement les produits putrides, et on s'oppose à la putréfaction dans les cavités naturelles accessibles, vagin, utérus, intestin. — En pareil cas, les agents antiseptiques amènent une amélioration immédiate: chute brusque de la température, diminution de la sécheresse de la bouche, modifications du rythme cardiaque. Dans les maladies causées par l'ingestion des viandes gâtées, dans les

grandes diarrhées putrides, pourvu qu'on arrive à temps avant la production des accidents secondaires et des foyers métastatiques, on produit réellement la guérison; mais, si l'on n'a pas réussi à empêcher la formation des poisons, on ne peut compter sur la protection exercée par le foie que si le foie est interposé entre la source des poisons et les organes. Cette heureuse circonstance n'existe que dans les intoxications d'origine intestinale. Il est vrai qu'une partie des poisons absorbés repassera dans le foie avec le sang de la circulation générale, mais ce ne sera qu'une quantité bien faible, et non plus la totalité.

Je doute fort qu'on puisse jamais savoir si une médication pourra activer la fonction du foie, et si l'emploi des purgatifs, dans les intoxications qui ne se font pas par l'intestin, se trouverait ainsi légitimé. Dans les intoxications par poisons intestinaux, l'utilité des purgatifs s'explique tout autrement; ils expulsent mécaniquement le poison.

Contre les poisons en circulation, que faire? — Chercher à les éliminer. De tout temps on s'est préoccupé d'augmenter le fonctionnement des émonctoires. Provoquer les sueurs était l'alpha et l'oméga de la thérapeutique dans l'ancienne médecine. Les boissons chaudes ou tièdes, l'enveloppement dans des linges chauds ou dans des draps mouillés, l'administration de la poudre de Dower ont été employés avec des visées humorales. Je suis porté à supposer que le résultat des sudations n'est pas bon, puisque les sueurs diminuent les urines qui enlèvent à l'organisme tant de produits toxiques. Si l'ancienne médecine se trouvait bien de provoquer des sueurs, c'était moins dans les cas d'intoxication pour éliminer le poison, que dans ceux où une action dynamique telle que la dilatation des capillaires cutanés peut dégager les centres, et, quand on s'est mis de nos jours à déterminer des sueurs considérables avec la pilocarpine, on n'a pas vu s'améliorer l'état général.

Il est certain que les sueurs peuvent contribuer à éliminer certaines substances toxiques, mais la vraie dépuration de l'organisme est accomplie surtout par le rein. C'est le rein qui permet de faire le lavage du corps; et on y arrive en augmen-

tant sa sécrétion par les boissons froides, les lavements froids. Quand, chez les typhiques, la quantité d'urine s'élève de 500 grammes à plusieurs litres et qu'il en résulte une amélioration, il est bien probable que celle-ci est la conséquence de l'expulsion de produits toxiques par la voie urinaire. Enfin on ne dédaignera pas absolument l'émonctoire intestinal, qui peut être sollicité prudemment par les drastiques.

La saignée n'est valable que dans les intoxications avec anurie et imperméabilité notable du rein.

Peut-être est-il possible de faire quelque chose de plus, détruire le poison, ou l'empêcher de se former. Je vous ai dit dans quelles proportions l'air comprimé diminue la toxicité urinaire. Cela se peut interpréter de deux façons : ou bien la désassimilation, se faisant en présence d'une plus forte proportion d'oxygène, donne naissance à des produits plus oxydés qui sont moins toxiques ; ou bien les globules, ayant plus d'oxygène à leur disposition, brûlent dans le sang une plus grande masse de poisons. De là l'utilité, un peu théorique peut-être, de l'air comprimé ou des inhalations d'oxygène.

Après l'échec des moyens précédents, il ne reste plus à employer que les antidotes dont l'empirisme nous a enseigné les propriétés : dans les fièvres ataxo-adynamiques l'opium, le musc, quelquefois le chloral, qui peuvent neutraliser certains effets des poisons ; les stimulants diffusibles, alcool, café, injections d'éther.

Même si le poison morbide est fabriqué par des microbes dans l'intimité des organes, on n'est pas en droit de dire qu'il soit impossible de s'opposer à son développement.

En tout cas, cette impossibilité, je l'ai tentée. Dans mes essais d'antisepsie générale, je devais m'adresser aux substances capables d'entraver la vie des agents infectieux, de rendre moins intense l'activité des microbes. Je devais adopter l'injection intra-veineuse de ces substances ; car l'absorption est si lente par la voie sous-cutanée ou intestinale, et l'élimination par les émonctoires si rapide, que l'agent antiseptique n'aurait pas le temps d'imprégner tout l'organisme. — Dans tout ce que je dis, notez-le

bien, il n'y a rien qui doive être appliqué actuellement à la thérapeutique de l'homme; mais je suis en droit de rechercher par l'expérimentation sur l'animal la solution de problèmes qui intéressent à un si haut degré l'avenir de la médecine. — Pour tenter l'antisepsie générale par la voie intra-veineuse, il fallait s'attaquer d'abord aux maladies dans lesquelles le microbe habite le sang exclusivement. On m'objectera peut-être que les agents pathogènes des maladies infectieuses de l'homme n'habitent pas, en général, le sang; ce serait oublier la fièvre récurrente, le charbon, la pustule maligne. Mais, pour ne parler que des maladies infectieuses des animaux, si contre la septicémie de Charrin mes essais ont été nuls, contre le charbon bactéridien j'ai obtenu quelques résultats encourageants.

J'ai communiqué l'an dernier la liste de quelques-unes des substances qui peuvent être utilisées au point de vue de l'antisepsie générale. Je n'en veux retenir que le mercure.

Pour mes essais, j'ai choisi le bi-iodure de mercure, le plus antiseptique, mais non le plus toxique des sels de mercure : l'équivalent thérapeutique de l'iodure de mercure est $0^{gr},002$. Au delà de cette dose, on provoque une albuminurie longtemps persistante. Cette dose est dissoute, à l'aide d'une égale quantité d'iodure de sodium, dans 5 à 12 centimètres cubes d'eau.

Or voici le bilan des essais d'antisepsie générale que j'ai entrepris avec l'iode et le mercure.

La majorité des animaux atteints du charbon bactéridien auxquels j'ai pratiqué les injections de bi-iodure de mercure, a succombé. Toutefois, quand on a pratiqué l'inoculation des bactéries non plus sous la peau, mais dans le sang, dans les veines, la survie a été plus longue de plusieurs heures, d'un jour même; en outre, quand les animaux sont morts, on ne trouvait plus de bactéries dans leur sang, ni dans les cultures de leurs organes, et les inoculations faites avec leur sang étaient négatives. Pourquoi mouraient-ils donc? Sans doute parce qu'ils n'avaient pu supporter le double assaut de la maladie

expérimentale et de la médication, mais ils n'avaient plus actuellement le charbon.

Enfin, après une série d'insuccès, un animal a guéri, et cet animal, réinoculé 12 jours après, n'a pas contracté le charbon. C'est là un fait unique, sans doute, mais je puis dire qu'il est plein de promesses, et ce seul fait permet de croire que l'antisepsie générale n'est pas un vain rêve, une chimère thérapeutique.

TRENTE-DEUXIÈME LEÇON

RÉCAPITULATION GÉNÉRALE

Parvenus à la fin de cette étude sur le rôle de l'auto-intoxication dans les maladies, nous aurons profit à jeter un regard d'ensemble sur les notions que nous avons acquises, et c'est à cette récapitulation que nous devons consacrer la dernière de ces leçons.

Nous avons d'abord reconnu que les maladies peuvent être le résultat de quatre grands processus.

L'homme, avons-nous dit, porte en lui-même la cause de bien des maladies. Sa vie peut ne pas être normale, ou, pour exprimer la même idée avec d'autres mots, sa nutrition peut être défectueuse : cette nutrition viciée peut lui avoir été transmise par hérédité; il peut être aussi victime de troubles nutritifs acquis. De là les maladies par trouble préalable de la nutrition.

L'organisme humain peut être rendu malade par des causes extérieures, mécaniques, physiques ou chimiques. Pour ne donner qu'un seul exemple de chacun de ces ordres de causes, citons les traumatismes, les brûlures, les empoisonnements. Ces causes atteignent directement les cellules et provoquent leur réaction immédiate. Je dois reconnaître que ce processus pathogénique reste rarement à l'état de simplicité et que souvent il est rendu plus complexe par les réflexes nerveux ou par l'infection.

Les causes extérieures, en effet, peuvent aussi exercer sur

nous une action indirecte par l'intermédiaire du système nerveux; c'est par ce procédé pathogénique nouveau que se développent les maladies que j'ai appelées maladies par réactions nerveuses.

Enfin notre corps peut être envahi par le parasitisme et devenir malade par voie d'infection.

L'intoxication, lorsqu'elle agit primitivement, est comprise dans l'un des grands processus pathogéniques; mais les autres processus, aussi bien les troubles préalables de la nutrition que les réactions nerveuses et l'infection, peuvent aussi agir secondairement par intoxication.

Quand la nutrition est ralentie, chez les obèses, chez les goutteux, par exemple, il est fréquent d'observer certains troubles nerveux, l'apathie, l'accablement, l'inaptitude au travail, la céphalée, et de constater dans les excrétions rénales, cutanées ou pulmonaires des produits incomplètement oxydés de la désassimilation, l'acide oxalique, les acides gras volatils. On admet, non sans une apparence de raison, que ces corps, tous toxiques, ne sont pas étrangers à la production de ces accidents nerveux. C'est une ébauche d'intoxication due à un trouble préalable de la nutrition. — Les mêmes substances nuisibles, engendrant les mêmes désordres nerveux, peuvent se produire d'une façon surabondante ou se détruire d'une façon insuffisante, chez des gens habituellement bien portants, par le fait d'excès, de veilles, de préoccupations tristes, ou sous l'influence de l'humidité, du froid, du séjour dans des lieux mal aérés et mal éclairés, toutes causes qui n'impressionnent l'organisme qu'en modifiant d'abord le système nerveux soit central, soit périphérique. C'est un autre exemple d'intoxication ébauchée due à une réaction nerveuse pathogène. — Parmi les substances fabriquées par certains microbes, il en est qui, même à petite dose, sont éminemment toxiques. De telles matières sont élaborées par certains microbes des putréfactions qui peuvent devenir les agents pathogènes de certaines septicémies. Si alors la maladie ne se complique pas de lésions d'organes importants, si les microbes n'existent ni dans le sang, ni dans les centres ner-

veux, ni dans les poumons, ni dans le foie, ni dans les reins, ni dans le cœur; s'ils n'existent — c'est le cas d'une septicémie, — que dans le tissu cellulaire de la région contaminée, il est tout naturel de rapporter les accidents généraux à l'absorption des matières toxiques fabriquées par ces microbes; et l'on ne comprendrait guère que ces accidents généraux pussent avoir une autre origine. Il y a donc, suivant toute apparence, certains cas où l'infection amène secondairement l'intoxication.

Ainsi l'homme s'empoisonne non seulement quand il avale une substance vénéneuse ou quand il respire un gaz méphitique, mais encore quand il est atteint de certaines maladies. Le poison, quand il vient du dehors ou quand il est fabriqué dans l'organisme par une perversion de la nutrition ou par la sécrétion d'un microbe, ce poison, dis-je, est une matière anomale comme nature ou comme quantité. Mais il existe des poisons normaux.

L'homme sain, je vous l'ai dit, est un réceptacle et un laboratoire de poisons. En effet, il en reçoit par les aliments, il en fabrique par sa désassimilation, il en forme par ses sécrétions. Le corps humain est même le théâtre d'élaborations toxiques qui sont opérées par des microbes normaux, par ceux qui habitent constamment son tube digestif.

Et cependant l'homme n'est pas empoisonné. Car il est défendu de plusieurs manières contre l'empoisonnement. D'abord son foie le protège en arrêtant au passage, avant qu'ils parviennent à la circulation générale, les poisons puisés dans l'intestin par la veine porte, pour les neutraliser ou les rejeter dans l'intestin. Puis les émonctoires expulsent les poisons qui sont en circulation. Ce n'est pas là une vue purement théorique. Je l'ai démontrée expérimentalement en prenant en nature le produit d'un émonctoire et en étudiant sa toxicité par injection dans les veines d'un animal.

L'idée traditionnelle que les urines normales sont toxiques avait été repoussée par Muron; sa vérité a été établie seulement depuis 1880 par Feltz et Ritter. Mais ceux-ci n'avaient vu que le fait de la toxicité de l'urine; ils n'avaient pas pour-

suivi dans le détail l'étude des caractères de l'intoxication qui résulte de l'introduction de l'urine dans les veines. Cette étude, je l'ai faite en déterminant non seulement la qualité, mais l'intensité de la toxicité urinaire.

J'ai établi d'abord quelle masse de matière vivante peut être tuée par le poison que chaque kilogramme du corps de l'homme sain fournit en vingt-quatre heures à la sécrétion rénale. J'ai possédé ainsi un étalon qui m'a permis d'étudier les variations d'intensité de la toxicité urinaire dans certaines conditions physiologiques et dans divers états pathologiques.

En faisant varier les expériences, j'ai montré qu'il n'y a pas *un* poison urinaire, mais que l'urine contient des poisons multiples. A l'aide du charbon, en faisant agir l'alcool pour séparer les multiples matériaux de l'urine, j'ai réussi à dissocier les divers éléments de sa toxicité et à prouver qu'il existe dans celle-ci au moins sept substances toxiques :

Une substance diurétique (l'urée);

Une substance narcotique;

Une autre sialogène;

Une qui contracte la pupille;

Une substance hypothermisante;

Deux substances convulsivantes : l'une de nature organique; l'autre minérale (la potasse).

C'est parce que toutes ces substances s'échappent par l'urine que l'urine est toxique, et que l'homme n'est pas empoisonné. Tous ces poisons viennent du sang, et cependant le sang n'est pas toxique, car il se décharge incessamment des poisons qui y affluent, soit en les livrant aux émonctoires, soit en les cédant aux organes, soit en les brûlant au contact des globules.

Je viens de dire que le sang n'est pas toxique ; cette affirmation ne doit pas être prise à la lettre. Étant parcouru incessamment par des poisons qui gagnent les émonctoires, le sang doit forcément renfermer, à chaque instant, des matières toxiques. Le sang a donc réellement une toxicité qui peut être faible, qui peut être minime; il importe de savoir si elle est négligeable. De ce que l'homme vit avec son sang qui baigne

tous ses organes, conclure que ce sang n'est pas toxique, c'est un simple non-sens. La seule affirmation qu'on puisse se permettre *a priori*, c'est que ce sang n'est pas assez toxique pour pouvoir, à la dose d'un kilogramme, tuer ou même incommoder treize kilogrammes de matière vivante. La toxicité du sang doit, sans doute, être notablement inférieure à ce maximum; mais je vous ai démontré par des expériences nombreuses que cette toxicité est réelle, et j'ai fixé les limites assez étroites entre lesquelles elle se trouve placée. J'ai pu conclure qu'un kilogramme de sang vivant contient dans son plasma, et seulement dans son plasma, assez de poison pour tuer plus de 1250 grammes de matière vivante, et que l'homme mourrait empoisonné si son sang venait à contenir dix fois plus de poison qu'il n'en renferme à l'état normal.

Mais, si le plasma du sang est peu toxique, ses cellules renferment du poison, comme toutes les cellules du corps; et ces matières toxiques constitutives de chaque cellule ne peuvent être mises en liberté que par la désassimilation ou par la destruction de la cellule même. Parmi ces matières, il en est qui sont toxiques. Ces poisons, que toutes les cellules de tous les tissus renferment en puissance, sont de deux ordres : il y a des matières organiques qui résultent de la désassimilation et de la sécrétion, et des matières minérales au premier rang desquelles se place la potasse.

Parmi les produits de sécrétion, la bile, qui afflue périodiquement dans le tube digestif, contient du poison; elle est toxique surtout par sa matière colorante, beaucoup moins par ses sels biliaires. Mais, normalement, la bile excrétée est peu dangereuse; car sa matière colorante et ses sels sont, en grande partie, précipités dans le tube digestif.

Cependant le tube digestif est une source considérable de poisons : car il contient, outre la potasse des aliments, outre la bile, les produits des putréfactions intestinales.

J'ai dû reprendre cette question de l'intoxication par produits putrides, après tant d'observateurs, après Gaspard, après Panum, Hemmer, Bergmann et Schmiedeberg, Zülzer et Son-

nenstein, après Selmi, Gautier, Brouardel et Boutmy. Puis j'ai étudié la putréfaction dans l'intestin, j'ai montré qu'il existe des alcaloïdes dans les matières fécales, que ces alcaloïdes sont de plusieurs espèces, et que, lorsque ceux d'une espèce prédominent dans l'intestin, on les trouve prédominant aussi dans l'urine. J'ai établi, après Stich, la toxicité des matières fécales. J'ai analysé les éléments de cette toxicité, et montré qu'elle est due en majeure partie à la potasse et à l'ammoniaque, mais que, débarrassées de la potasse et de l'ammoniaque, les matières fécales gardent encore un certain degré de toxicité qui n'est pas négligeable.

J'ai démontré que l'antisepsie intestinale, qui fait disparaître les alcaloïdes de la matière fécale et de l'urine, diminue la toxicité de l'une et de l'autre.

Connaissant ainsi les poisons normaux et les diverses sources de ces poisons, j'ai pu étudier une intoxication qui est due à leur rétention, l'*urémie*. Mais j'ai pris soin de la dégager des accidents non toxiques qui surviennent dans les maladies des reins, l'albuminurie, les hémorrhagies, les lésions cardiaques et artérielles, les œdèmes, y compris l'œdème cérébral.

Je n'admets donc, vous le savez, comme accident urémique que ce qui est un accident toxique; j'ai fourni d'ailleurs la seule preuve décisive de la réalité de l'urémie toxique en montrant que l'urine des urémiques n'est pas toxique.

L'urine des urémiques n'est pas toxique, parce que toutes les substances toxiques que l'urine élimine normalement se trouvent retenues dans l'organisme de ces malades. Mais tout ce qui est retenu ainsi est-il toxique? Si une partie seulement est toxique, laquelle est-ce? Or ce n'est pas l'urée. Ce n'est pas la masse des matières extractives, ce n'est pas la potasse exclusivement. Aucun de ces corps ne peut expliquer par lui seul la toxicité. Mais chacun d'eux collabore pour une part différente à la toxicité générale, les matières colorantes pour $\frac{3}{10}$, les matières extractives pour $\frac{1 \text{ à } 2}{10}$, la potasse et les matières minérales pour $\frac{4 \text{ à } 5}{10}$. La connaissance de la multiplicité des agents toxiques permet de comprendre, suivant que prédomine

tel ou tel d'entre eux, les formes cliniques multiples que peut revêtir l'intoxication urémique, notamment les formes convulsive et comateuse. Elle explique l'apparition de certains symptômes spéciaux, tels que l'hypothermie, la contraction pupillaire.

Je crois avoir réussi à vous montrer, messieurs, que ces notions pathogéniques ne donnent pas seulement satisfaction à la curiosité scientifique, qu'elles ont pour corollaires des applications pratiques, et qu'en un mot elles sont loin d'être indifférentes au point de vue de la thérapeutique.

Après avoir étudié l'intoxication résultant de la rétention des poisons normaux, j'ai abordé l'étude d'états morbides qui sont causés par l'exagération de leur formation et dont l'embarras gastrique, la constipation, l'obstruction intestinale sont des exemples. Je vous ai tracé l'histoire de diverses intoxications par poisons d'origine intestinale, telles que l'empoisonnement par les saucisses gâtées; je vous ai cité un cas de Senator où la cause des accidents était l'acide sulfhydrique, un empoisonnement par la chair de poisson, que j'ai observé personnellement et où la formation d'une quantité excessive d'alcaloïdes put être incriminée; je vous ai rappelé le fait d'intoxication par une oie conservée où Brouardel et Boutmy isolèrent un alcaloïde toxique. Je vous ai montré que tous ces cas ressortissaient en réalité à l'infection avant d'aboutir à l'intoxication. Dans tous ces cas, en effet, on constate entre l'ingestion des aliments putrides et le début des accidents toxiques une assez longue période d'incubation. Il m'a semblé que le poison élaboré par les microbes dans la viande gâtée était en trop faible quantité pour causer l'empoisonnement, mais que les microbes, en continuant à se multiplier avec une intensité plus grande dans le tube digestif, allaient atteindre au bout de quelques heures un nombre prodigieux, et qu'alors les matières toxiques élaborées par eux arriveraient enfin à former une masse assez importante pour produire l'intoxication. Ici encore l'incubation oblige à admettre l'infection; mais les agents infectieux fabriquent un poison et l'infection aboutit à l'intoxication.

Mais la circonstance la plus commune dans laquelle se

trouvent réalisés les accidents d'intoxication par formation excessive de poisons dans le tube digestif est, vous ai-je dit, la dilatation de l'estomac, qui, indépendamment des troubles digestifs et des accidents nerveux reconnus de tout temps comme le cortège des états dyspeptiques, me paraît pouvoir causer beaucoup d'autres désordres. Elle engendre en particulier une albuminurie habituellement chronique et qui peut devenir permanente, mais qui reste longtemps curable et qui guérit rapidement quand, soupçonnant sa cause, on se donne la peine de la chercher et quand, étant capable de la découvrir, on sait aussi la combattre. C'est en provoquant des fermentations gastriques anomales et en rendant excessives les fermentations intestinales, en préparant des poisons et surtout de l'acide acétique, que la dilatation de l'estomac vicie la nutrition du tissu osseux et produit une déformation particulière de certaines articulations, une variété de rhumatisme noueux, l'ostéomalacie et peut être le rachitisme. Il est d'autres maladies de déchéance qui résultent des troubles de la nutrition générale engendrée par la dilatation de l'estomac; je cite celles où cette influence pathogénique se montre de la façon la plus manifeste : la chlorose et la phthisie pulmonaire.

J'ai indiqué le rôle que jouent, même dans les maladies infectieuses, certaines intoxications secondaires, et j'ai été ainsi conduit à vous exposer mes vues sur le traitement de la fièvre typhoïde, dont les points cardinaux sont, à mon sens, l'antisepsie intestinale, l'antisepsie générale, l'antithermie par la méthode des bains tièdes graduellement refroidis et une certaine diététique alimentaire. J'ai pu ainsi formuler à propos de la fièvre typhoïde des règles générales qui pourraient trouver leur application dans d'autres maladies aiguës.

Je vous ai montré la part qui revient à l'intoxication dans l'ictère. Cette intoxication est double. La bile, contrairement à ce qu'on admettait, est toxique surtout par sa matière colorante. Ce qui préserve l'organisme contre le pouvoir toxique de cette matière colorante, c'est l'urine qui en élimine incessamment une part; c'est aussi le tissu cellulaire, ce sont les tissus

fibreux dont les fibres blanches fixent sur elles l'excès de matière colorante non éliminé, qui, s'il demeurait en circulation, porterait une grave atteinte au fonctionnement des cellules nerveuses. D'autre part les sels biliaires augmentent la désassimilation, détruisent des cellules musculaires et des globules sanguins, et mettent ainsi en liberté des poisons organiques et minéraux, notamment de la potasse.

Or, dans beaucoup des maladies qui produisent l'ictère, le foie, qui normalement est chargé de protéger l'organisme contre les poisons intestinaux, est détruit ou entravé dans son fonctionnement; il cesse d'exercer ce rôle de protection; il cesse aussi de fabriquer de l'urée, et l'urée est le diurétique par excellence; c'est elle qui, en forçant la barrière rénale, entraîne avec elle les autres matériaux toxiques. Ainsi se trouve réalisée une intoxication complexe dont les phases successives sont la cholémie, l'acholie et l'urémie.

En définitive, dans l'ictère, la vraie sauvegarde de l'organisme contre l'intoxication, c'est le rein. Tant qu'il fonctionne, les urines des ictériques sont très toxiques, non pas par la bile qu'elles contiennent, mais par les matériaux issus d'une désassimilation exagérée. Le rein vient-il à exercer d'une manière insuffisante son rôle dépurateur, l'urine de l'ictérique cesse d'être toxique, mais l'ictérique s'empoisonne par le fait de la rétention des poisons normaux.

Mais nous avons vu que les poisons normaux ne sont pas seuls en cause dans toutes les intoxications. J'ai pu vous montrer dans l'atrophie jaune aiguë du foie un exemple de substances anomales, fabriquées par l'organisme élaborant vicieusement la matière. Je fais allusion à certaines albumines insolites, à la transformation inusitée de médicaments, comme la naphtaline qui cesse dans le cas d'atrophie du foie de s'éliminer à l'état de naphtylsulfite de soude. Parmi ces matières anomales, il en est qui sont toxiques.

Je vous rappelle que chez les glycosuriques, outre les accidents résultant d'une destruction incomplète du sucre formé par l'organisme, celui-ci peut donner naissance à un corps qui,

dans les urines des malades atteints de coma diabétique, prend une coloration rouge vin de Bordeaux au contact du perchlorure de fer. Ce corps n'existe pas d'ailleurs uniquement chez les diabétiques, puisqu'on l'a trouvé dans le coma dyspeptique, dans certains cas de cancer de l'estomac, d'anémie pernicieuse, de leucocythémie, puisque je l'ai trouvé dans la dilatation de l'estomac et dans la fièvre typhoïde. Il a été établi expérimentalement, vous le savez, que cette substance est toxique. A l'inverse de la plupart des auto-intoxications que nous avions rencontrées jusqu'ici, ce qu'on appelle l'acétonémie est une auto-intoxication par poison anomal, par poison morbide.

Dans le choléra il se fait aussi parfois une élaboration anomale de la matière, attestée par la coloration violette que présentent, même à l'émission, les urines de certains cholériques soumis à l'usage de la naphtaline. Mais le choléra est un exemple d'intoxication multiple. J'ai pu vous dire que, chez les cholériques, existe un poison primitif, inconnu dans son essence, qui est fabriqué soit par l'organisme à la sollicitation de microbes pathogènes, soit par ces microbes eux-mêmes. L'existence de ce poison me paraît démontrée par la toxicité spéciale des urines des cholériques qui, injectées aux lapins, déterminent chez eux le syndrome cholérique, l'apparence du choléra, mais non le choléra. Mais je vous ai dit aussi qu'outre les accidents causés par le poison cholérique, les malades atteints du choléra subissaient, à un moment donné, par suite de l'anurie, une intoxication secondaire, par rétention des poisons normaux, et je vous ai signalé le myosis comme le critérium clinique de l'apparition de cette intoxication urémique.

J'ai clos la série de ces leçons par des applications thérapeutiques relatives aux intoxications en général et déduites des notions pathogéniques. Le traitement des auto-intoxications fait de nombreux emprunts à la méthode antiseptique. Il était donc naturel de rechercher ce que l'on peut légitimement attendre de l'antisepsie générale. Je vous ai présenté en terminant certaines raisons et j'ai cité telle expérience de nature

à nous donner l'espoir que, dans l'avenir, l'antisepsie générale pourra fournir d'heureux résultats.

Et maintenant, messieurs, que par un rapide coup d'œil rétrospectif je viens de vous faire embrasser tout le chemin que nous avons parcouru ensemble, je crois être en droit de vous dire ceci. Lorsqu'il m'est arrivé de hasarder quelques hypothèses, je ne vous ai jamais dissimulé que ce n'étaient que des hypothèses. En revanche, toutes les fois que je vous ai apporté des affirmations, elles ont été appuyées sur une démonstration expérimentale.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE LEÇON.

Les grands processus pathogéniques.

DEUXIÈME LEÇON.

Production et élimination de poisons par l'organisme.

TROISIÈME LEÇON.

Préliminaires à l'étude expérimentale de la toxicité des produits d'émonction.

QUATRIÈME LEÇON.

De la toxicité des urines.

CINQUIÈME LEÇON.

Causes de la toxicité des urines.

HUITIÈME LEÇON.

Origines des substances toxiques de l'urine (suite). Toxicité des plasmas et du contenu de l'intestin, bile et produits de la putréfaction.

NEUVIÈME LEÇON.

Origines des substances toxiques de l'urine (suite). Toxicité des produits de la putréfaction et des matières fécales.

DIXIÈME LEÇON.

Antisepsie intestinale.

ONZIÈME LEÇON.

Pathogénie de l'urémie. — Distinction entre les symptômes de la période préurémique des néphrites et les symptômes d'intoxication.

DOUZIÈME LEÇON.

Pathogénie de l'urémie (suite). Discussion des théories exclusives.

TREIZIÈME LEÇON.

Pathogénie de l'urémie (suite). Discussion des théories exclusives.

QUATORZIÈME LEÇON.

Pathogénie de l'urémie (fin). — Part qui revient aux substances organiques et aux matières minérales dans l'intoxication urémique.

QUINZIÈME LEÇON.

La thérapeutique pathogénique de l'urémie.

SEIZIÈME LEÇON.

Auto-intoxications passagères ou aiguës d'origine intestinale : étranglement interne et constipation.

DIX-SEPTIÈME LEÇON.

Auto-intoxications intestinales aiguës ou passagères : embarras gastriques, indigestions, empoisonnements par les viandes gâtées.

DIX-HUITIÈME LEÇON.

Auto-intoxications gastro-intestinales chroniques : dilatation de l'estomac.

DIX-NEUVIÈME LEÇON.

De la dilatation de l'estomac (suite). Étiologie, pathogénie, thérapeutique pathogénique.

VINGTIÈME LEÇON.

Auto-intoxication d'origine intestinale (suite). Fièvre typhoïde.

VINGT ET UNIÈME LEÇON.

Thérapeutique pathogénique de la fièvre typhoïde; antisepsie du milieu intérieur.

VINGT-DEUXIÈME LEÇON.

Thérapeutique pathogénique de la fièvre typhoïde; traitement de l'hyperthermie.

VINGT-TROISIÈME LEÇON.

Thérapeutique pathogénique de la fièvre typhoïde. Nouvelle méthode de balnéation dans les fièvres. Alimentation des fébricitants.

VINGT-QUATRIÈME LEÇON.

Auto-intoxication par la bile. — Pathogénie de l'ictère.

VINGT-CINQUIÈME LEÇON.

Ictère grave et ictères aggravés.

VINGT-SIXIÈME LEÇON.

Toxicité des urines pathologiques.

VINGT-SEPTIÈME LEÇON.

Maladie pyocyanique. — Accidents d'intoxication dans le diabète.

VINGT-HUITIÈME LEÇON.

Intoxication par poisons pathologiques. — Choléra.

VINGT-NEUVIÈME LEÇON.

Choléra (suite).

TRENTIÈME LEÇON.

Choléra (fin).

TRENTE ET UNIÈME LEÇON.

Thérapeutique générale des auto-intoxications.

TRENTE-DEUXIÈME LEÇON.

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

A

B

C

D

E

F

G

H

J

K

L

M

N

O

P

Q

V

COULOMMIERS. — Typog. PAUL BRODARD et GALLOIS.



